

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1919

THÈSE

N° 196

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice DEFFINS

Ancien externe des hôpitaux de Paris
Licencié ès-sciences

LES

CORPS CRÉATINIQUES
URINAIRES

Président : M. CARNOT, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE - DE - MÉDECINE, 27

PARIS 1919

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550427_0045

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1919

THÈSE

N^o

196

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice DEFFINS

Ancien externe des hôpitaux de Paris
Licencié ès-sciences

LES

CORPS CRÉATINIQUES



URINAIRES

Président : M. CARNOT, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE - DE - MÉDECINE, 27

PARIS 1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie	MM. NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	N.
Physiologie	CH. RICHEL
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	N.
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	N.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	QUENU
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SICARD
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERRER	
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERY	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PAUL CARNOT

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Hommage de vive gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

1906-1907 Monsieur le Docteur LEGENDRE

M. le Professeur POIRIER (*in memoriam*).

Externat

1907-1908 Monsieur le Professeur agrégé JALAGUIER

1908-1909 Monsieur le Docteur PARMENTIER

1909-1910 MM. le Professeur agrégé LEREBoullet

Monsieur le Docteur F. RAMOND

1910-1911 Monsieur le Docteur AVIRAGNET

1911-1912 Monsieur le Professeur agrégé RATHERY

1912-1913 Monsieur le Professeur agrégé MACAIGNE

Monsieur le Professeur agrégé LOEPER

Messieurs les Professeurs agrégés CUNÉO, CASTAIGNE

Messieurs les Docteurs BAUMGARTNER, VEAU

BOUFFE DE SAINT-BLAISE

En témoignage de toute ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis 1912, nous basant sur les travaux de O. Folin sur la créatinine, nous avons en collaboration avec MM. F. Rathery et Léon Binet étudié chez différents malades l'élimination de la créatinine et de la créatine qui constitue un témoin du métabolisme azoté.

Nous avons tout d'abord vérifié la valeur et la précision de la méthode colorimétrique de Jaffé et nous avons essayé de déterminer les conditions dans lesquelles cette méthode devait être employée pour donner des résultats aussi exacts que possible (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, Séance du 28 mars 1914, t. LXXVI, p. 544, et séance du 17 octobre 1914, t. LXXVII, p. 479*).

Nous avons également étudié la créatinurie et la créatininurie chez un certain nombre de diabétiques (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 3 avril 1914*) et chez plusieurs sujets atteints de néphrites.

Nos travaux ont été interrompus, du fait de la guerre, depuis août 1914 jusqu'en mars 1919. A cette époque, nous avons pu reprendre nos recherches en les étendant.

C'est ainsi que nous avons étudié plusieurs cas de cancer, de tuberculose, de fièvre typhoïde, etc.; nous avons également fait de nombreux examens chez des nourrissons.

Nous nous proposons dans ce travail d'exposer l'ensemble de nos recherches que sont venu compléter plusieurs documents pendant ces quatre dernières années.

Nous tenons tout particulièrement à adresser nos remerciements les plus sincères à notre maître, M. le professeur agrégé Rathery, médecin de l'hôpital Tenon, qui a bien voulu mettre à notre disposition son laboratoire et qui n'a cessé depuis huit ans de nous aider de ses conseils et de nous témoigner toute sa bienveillance. Nous remercions également le D^r Léon Binet, interne des Hôpitaux, qui nous a, à maintes reprises, fait profiter de ses recherches personnelles.

Nous prions M. le D^r E. Leśné de bien vouloir trouver ici l'expression de notre gratitude pour nous avoir permis de prendre dans son service de l'hôpital Tenon des éléments importants pour l'établissement de cette thèse.

LES CORPS CRÉATINIQUES URINAIRES

CHAPITRE PREMIER

NATURE ET RAPPORTS CHIMIQUES DES CORPS CRÉATINIQUES

Les corps créatiniques entrent dans la composition des différents tissus de l'organisme. Le sang n'en renferme qu'une petite quantité, mais les muscles en contiennent une forte proportion, puisque ces corps créatiniques représentent de 35 à 57 pour cent de l'azote total du muscle squelettique.

En suivant un ordre décroissant dans la teneur en corps créatiniques, on trouve ensuite le testicule, le cerveau, le foie, le rein, le poumon, la rate, le corps thyroïde, le thymus.

En 1834, Chevreul a découvert la créatine dans la viande : ce corps est un dérivé méthylé de la glycocyamine qui résulte elle-même de la fixation du glycocolle sur le cyanamide.



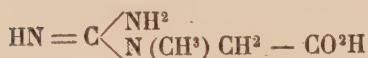
cyanamide



glycocolle

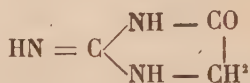


glycocyclamine



créatine

Par perte d'une molécule d'eau, la glycocyclamine devient la glycocyclamidine.



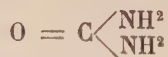
glycocyclamidine

dont un dérivé méthylé $\text{HN} = \text{C} \begin{array}{l} \text{NH} - \text{CO} \\ \text{N} (\text{CH}^{\text{H}}) - \text{CH}^{\text{H}} \end{array}$ est la créatinine.

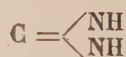
Cette créatinine, découverte par Liebig en 1847, est donc l'anhydride de la créatine. Elle constitue des prismes brillants, incolores ; elle est soluble dans l'eau froide qu'elle rend nettement alcaline ; peu soluble dans l'alcool froid, elle est très soluble dans l'alcool chaud ; elle est insoluble dans l'éther. Soumise à l'action de solutions alcalines, surtout à chaud, la créatinine se transforme en créatine.

Il est intéressant de rappeler les rapports qui relient ces corps à l'urée, à la guanidine et à l'arginine :

L'urée, par perte d'eau, donne le cyanamide.



urée

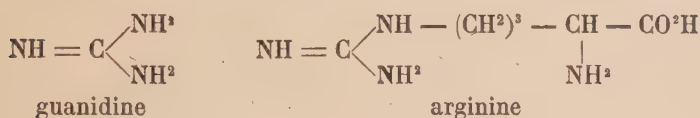


cyanamide

Suivant que l'on fixe sur ce dernier corps de l'ammoniaque ou du glycolle, on obtient la guanidine ou la glycocyamine.

Nous venons de voir comment la créatine et la créatinine dérivent de la glycocyamine.

De la guanidine dérive l'arginine ou acide α amin. δ valérianique normal, corps figurant parmi les produits de dégradation des substances albuminoïdes.



Dans l'urine on trouve toujours de la créatinine ; la créatine n'existe que d'une façon inconstante.

Avant d'examiner les cas dans lesquels apparaît la créatinurie et de déterminer les modifications de la créatinurie au cours des différents états pathologiques, nous allons résumer les diverses recherches qui ont été faites sur le métabolisme des corps créatiniques.

CHAPITRE II

SOURCES DE LA CRÉATINE ET DE LA CRÉATININE

Le métabolisme des corps créatiniques est encore assez obscur, mais on peut néanmoins admettre que ces corps ont une double origine exogène et endogène.

ORIGINE EXOGÈNE. — C'est la viande qui semble être la source principale de la créatine exogène ; mais elle ne remplit vraisemblablement qu'un rôle très limité dans l'élimination de la créatinine normale.

On s'est demandé si l'ingestion de corps tels que la glycocyamine et l'arginine, en raison de leurs rapports chimiques avec les corps créatiniques, n'était pas susceptible de déterminer une élimination marquée de ceux-ci. Ces recherches ont abouti à des résultats contradictoires : alors que Van Hoogenhuyze et Verploegh ont constaté que la créatininurie ne se trouve pas augmentée à la suite d'absorption de substances riches en arginine, les expériences de Jaffé, celles de Palladin et Wallenburger ont abouti à cette constatation que chez le lapin, non seulement il y a créatinurie à la suite d'ingestion de glycocyamine, mais il y a encore enrichissement du muscle en créatine ; d'autre part, Mellanby,

faisant ingérer de la glycocyamine à de jeunes animaux, n'a point constaté cette augmentation de créatine du muscle.

D'autres expériences dues à Baumann et Marker, qui faisaient passer par circulation artificielle de l'arginine et de la glycocyamine dans des muscles en activité, n'ont pas permis de noter une augmentation quelconque de la quantité de créatine de ces muscles.

ORIGINE ENDOGÈNE. — Depuis les travaux de O. Folin, on sait que « la quantité absolue de créatinine éliminée dans l'urine d'un individu normal s'abstenant de viande est une quantité constante différente pour des individus différents, mais tout-à-fait indépendante de la quantité d'azote total éliminée ». Cette constante créatinique est fixe pour un individu donné pendant des mois et des années ; elle semble donc constituer un déchet endogène, grâce auquel on pourrait dans une certaine mesure étudier la désassimilation endogène. Il y a lieu de noter que cette créatinine éliminée par l'homme sain est éliminée alors même que celui-ci n'absorbe point de créatine, ainsi que le prouve l'existence de ce corps dans l'urine d'un homme mis au régime lacto-végétarien. Il en résulte que la créatinine constitue pour le biologiste un témoin précieux du métabolisme endogène et que ses variations pourront donner des renseignements particulièrement précis sur ce métabolisme ; alors, en effet, que les autres substances azotées subissent des variations certaines avec l'alimentation, la créatinine, au contraire, à condition que l'on se place dans des conditions d'observations faciles d'ailleurs à mettre en

pratique, sera susceptible de nous montrer l'état d'usure des tissus, puisqu'elle dépend exclusivement dans ce cas de la destruction plus ou moins grande de ces tissus.

Où cette créatinine éliminée par l'homme sain peut-elle prendre naissance? Il est bien difficile à l'heure actuelle de répondre à cette question avec précision et d'une façon nettement satisfaisante. Dans les urines normales, il n'y a que de la créatinine; dans les muscles, la créatine est très abondante et elle existe presque seule dans le sang.

Pour Verploegh et Van Hoogenhuyze, pour Melanby, pour Klerker, le foie jouerait un rôle important dans la transformation de la créatine en créatinine; les recherches faites par Marcelle Wahl dans les cancers hépatiques et diverses affections du foie tendent à appuyer cette opinion que combattent Towles et Voegtlin. Underhill et Kleiner par action de l'hydrazine, Mendel et Rose par action du phosphore ont pu déterminer chez des animaux la créatinurie avec diminution de la teneur des urines en créatinine; Howlands et Richards, Lindsay ont signalé l'apparition de créatine dans l'urine sous l'action de la chloroformisation. Par contre l'injection d'huile phosphorée à des lapins n'a pas permis à Legmann de déterminer chez ceux-ci la créatinurie.

Les recherches expérimentales de Salaskin et Zaleski chez le chien porteur d'une fistule d'Eck, ainsi que celles de London et Boljarski n'ont pas apporté grande lumière sur cette question: on ne peut non plus tirer de conclusion précise des expériences de Gottlieb sur

la circulation artificielle dans le foie, ni de celles de Gottlieb et Stangassinger et de Myers et Fine sur la transformation par autolyse de la créatine en créatinine que contredisent les recherches de Mellanby.

Pour Gottlieb et Stangassinger, pour Rothmann, pour Gérard, le rein pourrait former de la créatinine aux dépens de la créatine; mais récemment Scaffidi a montré qu'au cours de la circulation artificielle d'un liquide contenant de la créatine, le rein survivant du chien élimine une urine contenant de la créatine à une autre degré de concentration; il n'y a donc pas filtration simple par les glomérules, mais séparation spécifique de la créatinine. Une partie de la créatine qui arrive au rein est détruite, mais il n'y a pas trace de créatinine dans la sécrétion rénale, ni dans le liquide circulant, même au bout de six à huit heures de circulation artificielle.

Le muscle joue-t-il un rôle dans la production et l'élimination de créatine et de créatinine? On avait tout d'abord supposé que toute cause susceptible d'augmenter le travail du muscle augmentait l'élimination de la créatinine; mais Shaffer et Spriggs estiment que l'excrétion de créatinine est fonction, non du travail que produit le muscle, mais plutôt du travail qu'il est susceptible de produire, c'est-à-dire est fonction de l'énergie potentielle du muscle et, comme dans les cas de dystrophie musculaire, on constate un abaissement de taux de la créatinine éliminée, on est en droit de penser que la créatininurie est fonction de la nutrition du muscle. Le fait que chez l'animal en voie de croissance on

constate une augmentation de la teneur en créatine du muscle après ingestion de corps créatiniques, alors que chez l'adulte on ne constate rien de semblable, ne signifie pas pour Mellanby qu'il y ait une relation entre le métabolisme créatinique et l'accroissement du muscle, car ce phénomène s'observe à son sens pour la raison qu'à ce moment le foie est en période de croissance ; il s'agirait donc d'une relation entre l'accroissement du foie et le métabolisme créatinique.

Mendel et Rose estiment que la créatinurie qu'on observe chez les sujets en état d'inanition s'expliquerait par des modifications dans la constitution du muscle, soit que celui-ci perde une partie de sa créatine, soit qu'il y ait augmentation dans la production de ce corps.

Le fait que Folin et Denis ont montré que le muscle vivant serait peu riche en créatine, joint aux opinions divergentes de plusieurs auteurs sur la présence ou l'absence de créatinine dans le muscle sont loin de jeter sur cette question quelque éclaircissement.

Ces contradictions rendent assez difficile une conclusion précise ; on peut cependant, avec Verploegh et Van Hoogenhuyze et avec Pekelharing, admettre que la créatine tire son origine de l'albumine des tissus et qu'elle est en partie détruite par oxydation, en partie transformée en créatinine, en particulier dans le foie ; ensuite elle est éliminée par les reins.

La créatine ne se retrouve pas dans l'urine normale, à condition que le sujet n'ingère pas de créatine ; Shaffer, Myers, Max Burger et Machwiltz soutiennent cette opi-

nion, mais certains auteurs en ont signalé pourtant des traces dans l'urine normale ; il semble toutefois qu'il s'agisse là de cas exceptionnels, du moins chez l'adulte. Chez l'enfant, en effet, W. C. Rose en a signalé la présence jusqu'à l'âge de quatorze à quinze ans, mais tous les auteurs n'admettent pas cette affirmation. Nous aurons plus loin l'occasion de revenir sur cette question,

Toxicité des corps créatiniques

Reste à étudier la **toxicité** des corps créatiniques : la littérature médicale contient des recherches intéressantes à ce sujet, les unes se basant sur la toxicité en injections intraveineuses, les autres utilisant l'injection intracérébrale.

L'injection intraveineuse des corps créatiniques a donné des résultats variables : la créatine ne serait pas toxique pour Testut, Feltz et Ritter, Bouchard, Albertoni.

Cependant, pour Challan, la créatine serait un poison des globules rouges et de plus amènerait d'après Kuffer, la respiration de Cheyne Stokes.

Quant à la créatinine, sa toxicité est non moins discutée : Runke et Schiffer admettent que les accidents graves ne s'observent qu'avec une dose massive de créatinine.

Par contre, Feltz et Ritter la considèrent comme beaucoup plus toxique que la créatine.

Et Bouchard, étudiant la toxicité de l'extrait des

muscles, fait jouer à cette substance une part non négligeable dans cette toxicité.

Recourant à la méthode des injections intracérébrales, qu'il a appliquée à l'étude de la toxicité des humeurs de l'organisme, E. Lesné a étudié chez le cobaye la toxicité de la créatine en solution dans l'eau à 1 0/0; ses conclusions sont les suivantes: à la dose de 3 milligrammes, la créatine ne tue pas, mais provoque des phénomènes d'excitation: l'animal court en tous sens, a des soubresauts et, après deux minutes, il tombe dans un état de torpeur entrecoupé de temps à autre par des périodes d'excitation pendant lesquelles il pousse des cris, a des secousses de la tête, du nystagmus vertical: tous ces symptômes cessent après une demi-heure et le cobaye reste immobile, le dos rond, le poil hérissé; ces phénomènes d'excitation et de torpeur se montrent même après inoculation intracérébrale d'un demi-milligramme de créatine.

CHAPITRE III

MÉTHODES DE DOSAGE

Deux méthodes permettent le dosage des corps créatiniques.

La méthode de Neubauer et Salkowsky, méthode pondérale, basée sur la combinaison cristalline que forment la créatinine et le chlorure de zinc, ne peut être employée de façon suivie, en raison de la longueur des manipulations qu'elle exige ; bien qu'elle semble au premier abord la plus précise, puisqu'elle est pondérale, elle expose à des erreurs importantes qui s'expliquent par les opérations minutieuses qu'elle exige.

Plus simple et beaucoup plus rapide est la méthode de Jaffé, méthode colorimétrique basée sur la réaction colorée que donne la créatinine avec l'acide picrique en présence de soude. Cette coloration orangée, d'autant plus marquée que la teneur en créatinine est plus élevée, est comparée à la teinte d'une solution-type de bichromate de potassium.

Voici quelle est la technique de cette méthode qui exige l'emploi du colorimètre de Dubosq :

Dans l'une des cuves du colorimètre, on verse une solution de bichromate de potassium à 24 gr. 54 de sel

par litre, puis on fait mouvoir la vis actionnant cette cuve de façon que ce liquide-type soit examiné sur une hauteur de 8 millimètres. Dans l'autre cuve de l'appareil, on versera le liquide à examiner qui a été préparé comme suit : dans un ballon jaugé de 500 centimètres cubes, on verse 10 centimètres d'urine, 15 centimètres cubes de solution d'acide picrique à 1,2 0/0 et 10 centimètres cubes d'une solution de soude caustique à 10 0/0 ; on laisse en contact cinq à dix minutes, puis on complète au volume de 500 centimètres cubes avec de l'eau distillée. On agite ensuite de façon à rendre la coloration parfaitement uniforme.

La solution à doser ainsi obtenue est versée dans la seconde cuve du colorimètre ; on fait varier à l'aide de la vis correspondante la hauteur du liquide jusqu'à obtention de deux demi-disques de teinte identiquement pareille. On note la hauteur de la colonne liquide ; on recommence la même opération trois fois et on prend comme chiffre la moyenne des trois lectures.

Un calcul simple permet alors de déterminer la teneur en créatinine de la solution examinée.

En effet, la solution-type de bichromate examinée sur une hauteur de 8 millimètres donne identiquement la même coloration qu'une liqueur obtenue en ajoutant à 0 gr. 01 de créatinine en solution dans 10 centimètres cubes d'eau, 15 centimètres cubes de solution d'acide picrique à 1,2 0/0 et 10 centimètres cubes de solution de soude caustique à 10 0/0 et une quantité d'eau telle que le volume total soit de 500 centimètres cubes et examinée sur une hauteur de liquide de 8 mm. 1. Autre-

ment dit, cette solution-type de bichromate examinée sur une hauteur de liquide de 8 millimètres est comparable à une solution de créatinine à 1 gramme par litre (diluée de la même façon que l'urine dans laquelle on veut doser la créatinine) et examinée sur une hauteur de liquide de 8 mm. 1.

Il résulte de ce qui précède que pour connaître la teneur en créatinine d'une urine, il suffit de diviser 8,1 par le chiffre lu au colorimètre, si par exemple, on a lu successivement 9,3-9,1-9,2, dont la moyenne est 9,2, la teneur en créatinine par litre est de :

$$\frac{8,1}{9,2} = 0 \text{ gr. } 88$$

Pour que ce procédé de dosage soit exact, il faut que la hauteur de la colonne liquide soit comprise entre 5 et 13 millimètres ; si la hauteur est inférieure à 5, on dilue à 1.000 centimètres cubes, par exemple, au lieu de diluer à 500 centimètres cubes ; si la hauteur est supérieure à 13 millimètres, on recommence une autre opération avec une plus grande quantité de liquide, soit 20 ou 30 centimètres cubes d'urine, par exemple. Bien entendu, on tient compte pour le calcul de la teneur en créatinine des modifications ainsi apportées dans la dilution ; si, par exemple, on a dilué à 1000 centimètres cubes, la teneur en créatinine par litre sera obtenue en multipliant par 2 le résultat trouvé par le calcul indiqué plus haut ; si, au contraire, on a dû opérer sur 20 au lieu de 10 centimètres cubes d'urine, il faudra diviser par 2 le résultat trouvé.

Dosage de la créatine. — Pour effectuer ce dosage, il

faut transformer la créatine en créatinine, doser cette créatinine totale et en déduire la créatinine préformée précédemment dosée.

Pour transformer la créatine en créatinine, on peut soit traiter l'urine, additionnée d'acide chlorhydrique normal, au bain-marie bouillant pendant trois heures, soit plus simplement (méthode de Benedict et Myers), la soumettre à l'action de l'autoclave pendant un quart d'heure à 117° . On additionne donc 10 centimètres cubes d'urine de 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique normal et on porte à 117° à l'autoclave pendant un quart d'heure ; on neutralise ensuite par 5 centimètres cubes de soude normale, puis on procède au dosage par le colorimètre après avoir ajouté 15 centimètres cubes de solution d'acide picrique, 10 centimètres cubes de solution de soude à 100/0 et avoir dilué avec de l'eau distillée.

On obtient de la sorte la créatinine totale, une simple soustraction permet, connaissant par un dosage antérieur la créatinine préexistante, de savoir la teneur en créatine exprimée en créatinine. Pour avoir la créatine exprimée, non plus en créatinine, mais en créatine, il suffit de se rappeler que la créatinine, dont le poids moléculaire est 113 diffère de la créatine par une molécule d'eau en moins ; le poids moléculaire de la créatine est donc 131 et une simple règle de trois permet, connaissant le poids de créatinine correspondant à la créatine, de déterminer le poids de celle-ci.

Nous avons au début de nos recherches sur la créatine et la créatinine urinaires voulu nous rendre compte

de la valeur de la méthode colorimétrique de Jaffé préconisée par Folin et dans ce but nous avons étudié d'une part la sensibilité de la méthode, d'autre part les diverses causes d'erreur susceptibles de fausser les résultats obtenus.

Nos constatations ont confirmé les recherches précédentes de Maillard et Claussmann relatives à la précision de cette méthode.

Nous nous sommes servi de créatinine et de créatine de diverses marques que nous avons dû purifier, puis nous avons fait des solutions titrées que nous avons employées de suite.

Lorsque la solution ne renferme que de la créatinine, le chiffre trouvé est parfois trop faible; une partie de la créatinine s'étant transformée en créatine; par l'action de l'acide chlorhydrique normal à 117°, on transforme la créatine en créatinine et on constate la précision de la méthode. Mais lorsque la solution renferme à la fois créatine et créatinine, il peut arriver que le chiffre de créatine obtenu soit trop fort et celui de créatinine trop faible; il est dans ce cas impossible de faire la part exacte de ce qui appartient à l'une et à l'autre.

Voici, entre autres, divers chiffres que nous avons obtenus :

Solution de créatinine à 0. gr. 50 pour 1000 cc.	= 0 gr. 50
— — — à 1 gr.	= 1 gr.
— — — à 1 gr. 50	= 0 gr. 987
— — — à 1 gr. 50	= 1 gr. 47
— — — à 1 gr. 50	= 1 gr. 50

Solution de créatine	à 0 gr. 50	pour 1000 cc.	= 0 gr. 493
— — —	à 1 gr.	— —	= 1 gr. 008
— — —	à 1 gr. 50	— —	= 1 gr. 50

Divers facteurs peuvent influencer sur l'exactitude des dosages ; les uns ont leur source dans la technique employée ; les autres, dans le liquide urinaire.

ERREURS DUES A LA TECHNIQUE. — Il est évident que le procédé de Jaffé présente les inconvénients inhérents à tous les procédés colorimétriques qui ne sauraient avoir la précision des procédés de dosage par pesée ; il y a toujours dans ces procédés colorimétriques un quotient d'appréciation individuelle.

Il est bon, pour éviter dans une certaine mesure les causes d'erreur, de faire plusieurs lectures séparées l'une de l'autre par un léger intervalle ; ces lectures doivent être telles que les chiffres trouvés soient très proches l'un de l'autre : par exemple 8-8,1-8,2. Si les chiffres trouvés sont très éloignés l'un de l'autre, il faut recommencer une série de lectures. Le chiffre que l'on adopte est la moyenne des trois lectures. Bien entendu, ces lectures doivent être faites par la même personne. Il est également très important que la lecture soit rapidement faite, car au bout d'un certain temps (une demi-heure, par exemple) après dilution, on note des variations marquées ; aussi le mieux est-il de faire la lecture au bout de cinq à dix minutes. C'est ainsi qu'une solution contenant 1 gramme de créatine par litre, examinée après traitement habituel, nous a donné les chiffres suivants :

Après 5 minutes	9,3	correspondant à 1 gramme
» 45 —	10,2	» 0 gr. 834
» 2 h. 30	14,8	» 0 gr. 547

Pratiquement, le mieux est de laisser en contact l'urine avec la solution d'acide picrique et la soude pendant cinq à dix minutes, puis de diluer avec de l'eau distillée au volume voulu et de faire la lecture une dizaine de minutes après.

Nous avons repris les divers temps du dosage, modifié plus ou moins les solutions d'acide picrique, d'acide chlorhydrique, le séjour à l'autoclave, etc. ; nous nous sommes rendu compte que toutes les précisions données par Folin étaient indispensables pour avoir un bon dosage.

Il faut nécessairement faire usage de bichromate de potassium pur. Il y a lieu également d'employer de l'acide picrique pur (O. Folin et Doisy) et de ne se servir que d'une solution récemment préparée et conservée à l'abri de la lumière, car l'action de la lumière sur les solutions d'acide picrique provoque la formation d'un chromogène donnant une coloration rouge avec la soude (Andrew Hunter et W.-R. Campbell).

ERREURS DUES A L'URINE. — Certaines erreurs dans le dosage des corps créatiniques peuvent être dues également à l'urine ; il faut employer des urines fraîches ; récemment, en effet, H.-J. Sears a montré que le bacille d'Eberth cultivé en milieu peptoné donnait naissance à de la créatinine ; Nina Antonoff a étudié la cause d'erreur pouvant résulter de la fermentation de l'urine ; nous avons cherché si l'emploi du thymol et du fluorure

peut mettre à l'abri de celle-ci ; on peut répondre affirmativement, à condition toutefois que le temps de conservation ne soit pas trop long ; pratiquement, au bout de vingt-quatre heures, il n'y a pas de modifications appréciables, en prenant cependant la précaution de laisser les urines, additionnées de thymol, dans un endroit frais.

Voici un tableau qui montre les variations qui résultent de la fermentation dans la teneur en créatine et en créatinine d'urines examinées après un intervalle de deux ou trois jours :

NOM	DATE de l'émission	VOLUME	DATE de l'examen	CRÉATININE		CRÉATINE		CRÉATININE totale
				p. litre	p. 24 h.	p. litre	p. 24 h.	
Dach.	17-18 mars	3.000	19 mars	0,4678	1,4034	0,7638	2,294	3,38
			22 mars	0,47	1,41	0,683	2,040	3,17
Barn.	17-18 mars	2.250	19 mars	0,363	1,266	0,041	0,092	1,345
			22 mars	0,57	1,2823	0	0	1,2823
Biog.	17-18 mars	1,250	19 mars	0,63	0,8123	0,16	0,20	0,9823
			22 mars	0,59	0,7373	0,018	0,0223	0,7370
Mol.	20-21 mars	1.800	22 mars	0,33	0,594	0,45	0,81	1,26
			26 mars (ferment)	0,33	0,594	0,42	0,216	0,78
Lem.	20-21 mars	2.530	22 mars	0,57	1,47	0	0	»
			26 mars	0,506	1,29	0,047	0,123	1,40
Mac.	20-21 mars	2.250	22 mars	0,59	1,32	0	0	»
			26 mars	0,53	1,23	0,04	0,09	1,30
Ma.	20-21 mars	2.000	22 mars	0,693	1,39	0	»	»
			26 mars	0,693	1,39	0	»	»

D'autres causes d'erreurs peuvent résulter de la présence dans l'urine de certaines substances (sucre, acétone, acide β -oxybutyrique, acide acétylacétique).

SUCRE. — Kaufmann, Rose, Greenvald ont déjà étudié la question.

Voici le résumé de nos recherches :

Pour la créatinine, nous avons pris une solution de créatinine à 0 gr. 88 pour 1.000 centimètres cubes, donnant au colorimètre une hauteur de 9,2.

L'addition de glucose à cette solution donne les modifications suivantes :

Addition de :	Lecture :	Créatinine par litre
0 gr. 25 gluc. p. 10 cc. sol., soit : 25 gr. de gluc. p. litre :	9,2 soit :	0,88
0 gr. 50 gluc. p. 10 cc. sol., soit : 50 gr. de gluc. p. litre :	9,2 soit :	0,88
1 gr. » gluc. p. 10 cc. sol., soit : 100 gr. de gluc. p. litre :	9,5 soit :	0,85
1 gr. 50 gluc. p. 10 cc. sol., soit : 150 gr. de gluc. p. litre :	9,6 soit :	0,83

Pour la créatine, nous avons pris une solution de créatine à 1 gr. 02 pour 1.000 traitée par HCl normal à 117° et donnant au colorimètre une hauteur de 9,2 ; nous avons ensuite additionné de quantités variables de glucose cette solution et le passage à l'autoclave à toujours été fait sur la solution sucrée, de façon à se trouver dans les mêmes conditions que lorsqu'il s'agit de doser la créatine dans une urine de diabétique.

Addition de :	Lecture	Créatine p. 1000
0 gr. 25 glucose p. 10 cc. sol., soit 25 gr. p. litre de gluc. :	9,2 soit :	1 gr. 02
0 gr. 50 glucose p. 10 cc. sol., soit 50 gr. p. litre de gluc. :	9,4 soit :	0 gr. 99
1 gr. » glucose p. 10 cc. sol., soit 100 gr. p. litre de gluc. :	10, » soit :	0 gr. 93
2 gr. 50 glucose p. 10 cc. sol., soit 250 gr. p. litre de gluc. :	10,2 soit :	0 gr. 91

En résumé, la cause d'erreur paraît peu considérable surtout pour la créatinine.

ACÉTONE ET ACIDE DIACÉTIQUE. — Les différents auteurs qui se sont occupé de la question (O. Folin, Klercker,

Van Hoogenhuyze et Verploegh, Krause, Wolf et Osterberg, Rose, Grunwald, etc.), ne sont pas tous du même avis.

Acétone. — Voici les résultats de nos recherches relatives à la présence d'acétone dans l'urine :

Créatinine : solution à 0 gr. 88 pour 1.000 centimètres cubes, soit 9,2 au colorimètre.

Addition d'acétone	Lecture	Créatinine par litre
2 gr. par litre	9,3	0,87
5 gr. —	9,3	0,87
10 gr. —	9,8	0,82
15 gr. —	10,5	0,77

Créatine : solution à 1 gr. 02 pour 1.000 centimètres cubes, soit 9,2 au colorimètre.

Addition d'acétone	Lecture	Créatine par litre
2 gr. par litre	9,3	1,008
5 gr. —	9,5	0,98
10 gr. —	9,6	0,97
15 gr. —	9,8	0,95

C'est donc surtout sur le dosage de la créatinine qu'influerait la présence de l'acétone ; le fait que la présence de l'acétone détermine une moindre cause d'erreur sur le dosage de la créatine s'explique par le passage à l'autoclave.

Acide acétylacétique. — Graham et Poulton ont conclu assez récemment que la présence de ce corps dans l'urine constituait une cause d'erreur importante.

Voici comment nous avons procédé pour vérifier les conclusions de ces auteurs :

Nous avons employé de l'acétylacétate de potasse obtenu en solution en laissant en contact pendant plus de vingt-six heures l'éther éthylique de l'acide acétylacétique avec une solution aqueuse de potasse. Connaissant la quantité d'éther acétylacétique employée, il est facile de déduire la quantité d'acétylacétate de potasse obtenue et de savoir par conséquent à quel volume de la solution correspond telle ou telle quantité d'acide acétylacétique ; nous avons alors ajouté à une urine, dont la teneur en créatinine était connue, des quantités variables d'acétylacétate de potasse et nous avons ensuite procédé au dosage de la créatinine.

Voici les résultats d'un de ces dosages :

Quantité d'acide acétylacétique ajouté pour 1000 cc.	Urine Teneur en créatinine pour 1000 cc.	Erreur pour cent
0	0,30	»
0,1023	0,48	4
0,245	0,46	8
0,43	0,43	14
0,975	0,39	22
1,95	0,31	38
3,90	0,28	44

D'après ce tableau, nous voyons que l'erreur est d'autant plus forte que la teneur en acide acétylacétique est plus élevée. L'erreur atteint 44 0/0 avec une teneur considérable de 3 gr. 90, mais ce chiffre de 44 0/0 ne doit pas être considéré comme un chiffre immuable.

Dans les nombreux dosages que nous avons faits, nous avons constaté parfois une certaine variation, toujours légère, dans des urines différentes auxquelles on

ajoutait une même quantité d'acide acétylacétique ; peut-être s'agissait-il d'erreurs de technique, peut-être la quantité de créatinine contenue dans l'urine influait-elle ; peut-être d'autres facteurs entrent-ils en jeu ; quoi qu'il en soit, un fait était constant : la diminution du chiffre de la créatinine d'autant plus marquée que la quantité d'acide acétylacétique ajoutée était plus grande et cela, qu'il s'agisse d'une urine ou d'une simple solution aqueuse de créatinine.

Nous avons recherché comparativement dans un certain nombre d'urines, non pas à doser l'acide acétylacétique, car nous ne connaissons pas de méthode permettant de le doser rigoureusement, mais à doser le chiffre global « acétone et acétylacétique » en même temps que la créatine et la créatinine dans l'urine de cas de diabètes consommeurs graves.

Les chiffres élevés d'acide acétylacétique paraissent exceptionnels.

Y a-t-il moyen permettant de remédier à la cause d'erreur entraînée par la présence d'acétylacétique ? Graham et Poulton ont proposé la méthode suivante :

A 40 centimètres cubes d'urine à examiner, versés dans un tube de 200 millimètres de long sur 30 millimètres de large, on ajoute 1 centimètre cube d'acide phosphorique à 10 0/0 ; on chauffe au bain-marie à une température de 65 à 70 degrés sous une pression de 210 millimètres de mercure. On distille pendant trois quarts d'heure ; il ne passe à la distillation que quelques gouttes de liquide. Après refroidissement, on neutralise l'acide phosphorique par une quantité équivalente de soude à

10 0/0. On se rend compte facilement que tout l'acide acétylacétique a disparu par addition de perchlorure de fer : la réaction de Gerhardt est négative. Il faut remarquer que dans quelques cas la distillation doit être continuée pendant une heure et même une heure et demie pour que tout l'acide acétylacétique ait disparu.

Le tableau ci-après montre les résultats que nous avons obtenus.

Nous avons voulu nous rendre compte si cette méthode ne modifiait en rien la quantité de créatinine et de créatine contenue dans l'urine, comme l'admettent les auteurs de la méthode.

URINES DE DIABÉTIQUES

NOMS	DATES	VOLUME	CRÉATININE						CRÉATINE					
			PAR LITRE			PAR 24 HEURES			PAR LITRE			PAR 24 HEURES		
			Avant distillation	Après distillation	Erreur pour 100	Avant distillation	Après distillation		Avant distillation	Après distillation		Avant distillation	Après distillation	
Mor...	14-15 Avril	2.250	0,27	0,295	9,25	0,60	0,66		0,368	0,339		0,823	0,76	
	9-10 Juin	3.250	0,49	0,22	13,63	0,617	0,715		0,26	0,21		0,84	0,68	
Proth.	12-13 Juin	1.300	0,46	0,22	27,27	0,20	0,28		0,43	0,35		0,539	0,46	
	30 Juin-1 ^{er} Juil.	2.025	0,28	0,44	36,36	0,56	0,89		0,83	0,66		1,72	1,33	
	7-8 Juillet	2.450	0,21	0,23	8,69	0,49	0,56		0,19	0,16		0,46	0,39	
Go....	13-14 Juin	4.700	0,21	0,24	12,5	0,98	1,12		0,13	0,10		0,61	0,49	
	20-21 Juin	5.500	0,48	0,235	23,4	0,99	1,29		0,31	0,255		1,70	1,40	

Nous avons constaté qu'une urine renfermant par litre 1 gr. 95 de créatinine donnait, après addition à 10 centimètres cubes de 0 gr. 037 d'acide acétylacétique, une teneur de 1 gr. 02 de créatinine et, après distillation de trois quarts d'heure, dans les conditions précédemment décrites. une teneur de 1 gr. 95 de créatinine.

Une urine renfermant par litre 1 gr. 35 de créatinine additionnée de 6 gr. 40 d'acide acétylacétique par litre, distillée comme précédemment pendant une heure et demie, donne un chiffre de 1 gr. 35 de créatinine.

D'autres expériences nous ont montré qu'il en est de même pour le chiffre de la créatine.

Nous avons également constaté que la présence d'acide acétylacétique n'influe en rien sur le dosage de la créatinine totale, mais ne constitue une cause d'erreur que pour la détermination à l'état isolé de la créatine et de la créatinine.

Enfin, si à une urine renfermant de l'acide acétylacétique et contenant une quantité déterminée de créatinine, on ajoute une quantité connue de créatine, on remarque que le traitement proposé par Graham et Poulton pour l'élimination de l'acide acétylacétique ne transforme pas la créatine et ne modifie par suite en rien le chiffre réel de créatinine.

URINE	CRÉATININE par litre avant toute addition dans l'urine	CRÉATININE après addition d'acide acétylacétique		CRÉATININE après passage à l'autoclave à 117 degrés pendant 30 minutes
		sans distillation	après distillation de 3/4 d'h.	
10 c.c.....	1.95	»	»	»
10 c.c. + 0,037 aci- de acétylacétique.	»	1.02	1.95	1.95
10 c.c. + 0,037 aci- de acétylacétique + 0,0046 créatine.	»	1.02	1.95	»

ACIDE β OXYBUTYRIQUE. — Comme pour l'acétone et l'acide acétylacétique, nous avons ajouté à l'urine des quantités connues d'acide β oxybutyrique et nous avons fait des dosages successifs de créatinine et de créatine.

Addition d'acide β oxybutyrique	Lecture au colorimètre	Teneur en créatine par litre
—	—	—
0	9,2	0,88
3 gr. par litre	9,2	0,88
15 gr. —	9,5	0,85
45 gr. —	9,6	0,84
Addition d'acide β oxybutyrique	Lecture au colorimètre	Teneur en créatinine par litre
—	—	—
0	9,2	1,02
15 gr. par litre	9,8	0,95
45 —	10	0,93

Il résulte de ces recherches que la présence dans l'urine d'acide β oxybutyrique, n'influe sur le dosage de la créatine et de la créatinine que pour des quantités très

élevées et qui sont rarement atteintes dans la majorité des cas.

En résumé, la présence dans les urines de glucose, d'acétone, d'acide β oxybutyrique peut influencer sur le chiffre du dosage de la créatine et de la créatinine, mais les différences notées sont toujours faibles; seul l'acide acétylacétique peut, par sa présence dans une urine, constituer une cause d'erreur dans l'interprétation à l'état isolé de la créatine et de la créatinine; il ne modifie en rien le chiffre de la créatinine totale, c'est-à-dire de la somme créatine + créatinine. La méthode proposée par Graham et Poulton permet d'ailleurs d'éliminer cette cause d'erreur.

Elimination des corps créatiniques à l'état normal. — On ne retrouve normalement dans les urines de l'adulte que de la créatinine. L'expérience montre qu'un adulte normal élimine dans les vingt-quatre heures environ 1 gr. 54 de créatinine (Maillard) lorsqu'il est soumis à un régime mixte, 1 gr. 80 à 2 gr. 56 quand il est soumis à un régime fortement carné (Boucher), 1 gr. à 1 gr. 25 lorsqu'il suit un régime lacto-végétarien, régime sans créatine par conséquent. Comme l'ont montré Folin et Shœffer, cette quantité est en rapport avec le poids du corps; elle serait, pour l'homme, de 17 à 20 milligrammes par kilogramme, pour la femme, de 13 milligrammes et, pour le nourrisson, de 2 milligrammes.

INFLUENCE DE L'ÂGE SUR L'ÉLIMINATION DES CORPS CRÉATINIQUES. — Pour résoudre ce problème, nous avons dosé les corps créatiniques dans les urines de nouveaux-nés

NOM	AGE	POIDS	DATE	CRÉATININE		CRÉATININE		RAPPORTS	
				PAR LITRE	PAR 24 HEURES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES	Créatine	Créatinine préformée
Desf.....	3 jours	2,825	28-29 mai	0,25	0,0037	0,046	0,00069	17,23	18,64
Lefr.....	8 jours	2,630	19-20 mai	0,0875	0,0033	0,0063	0,00025	6,94	7,44
Lefeb.....	11 jours	3,020	19-20 mai	0,1775	0,0063	0,1315	0,004	40	63,49
Cuen.....	2 mois	4,000	6-7 mai	0,115	0,019	0,0057	0,0009	4,45	4,73
		4,060	7-8 mai	0,44	0,02	0,0057	0,0014	4,78	5,50
		4,300	12-13 mai	0,09	0,024	0,0058	0,0015	6	6,25
		4,400	14-15 mai	0,075	0,0185	0,0057	0,0014	7	7,52
Pal.....	2 mois	3,250	6-7 mai	0,085	0,01	0,044	0,0013	11,8	13
Ram.....	3 mois	3,600	6-7 mai	0,085	0,01	0,014	0,0013	11,8	13
Gessel.....	4 mois	5,500	19-20 mai	0,1075	0,0135	0,031	0,004	23	29,62
Ger.....	8 mois	5,250	7-8 mai	0,09	0,02	0,057	0,017	42,5	85
		5,350	12-13 mai	0,095	0,024	0,053	0,012	40	57,44
		5,700	14-15 mai	0,0975	0,028	0,020	0,0058	19,33	20,71
Boisl.....	8 mois	5,250	14-15 mai	0,18	0,05	0,043	0,012	20	24
Lem.....	40 mois	8,500	12-13 mai	0,142	0,039	0,02	0,005	12,5	12,82
Sar.....	44 mois	6,260	14-15 mai	0,1175	0,025	0,042	0,009	26,47	36
Abdel.....	46 mois	8,900	7-8 mai	0,165	0,045	0,09	0,024	35,82	53,33
		9,450	16-17 mai	0,21	0,06	0,081	0,024	30	40
Court.....	24 mois	11,300	27-28 mai	0,54	0,13	0,42	0,10	45,45	76,92
(4)		11,200	29-30 mai	0,45	0,14	0,225	0,085	38,63	60,71

1. L'élimination élevée de créatine observée chez cet enfant s'explique peut-être parce qu'il s'agit d'un malade, issu de parents tuberculeux, cet enfant, sans présenter de signes bien nets de tuberculose, est cependant dans un état de santé assez précaire (toux, vomissements, perte de poids).

et de nourrissons et nos recherches, faites avec Edm. Lesné et Léon Binet peuvent être résumées dans le tableau ci-devant (p. 39).

De ces données, on peut conclure :

1° Qu'il existe de la créatine dans l'urine des nourrissons, ce qui confirme l'opinion de W.-C. Rose.

Le rapport de la créatine à la créatinine totale et à la créatinine préformée est variable suivant les sujets et d'un jour à l'autre pour le même sujet.

2° Que l'élimination des corps créatiniques ramenée au kilogramme du sujet augmente avec l'âge de l'enfant, nous avons trouvé :

	Par kilogramme
Chez le nouveau-né (3 jours).....	0 gr. 0014
Chez le nourrisson (8 jours).....	0 gr. 0013
— 11 jours.....	0 gr. 003
— 2 mois.....	0 gr. 004 à 0 gr. 005
— 3 mois.....	0 gr. 003
— 4 mois.....	0 gr. 003
— 8 mois.....	0 gr. 006
— 10 mois.....	0 gr. 0047
— 11 mois.....	0 gr. 0054

CHAPITRE IV

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Alimentation carnée. — Une alimentation riche en viande entraîne une augmentation de la créatinine éliminée et l'apparition de créatine dans l'urine.

L'ingestion de créatine aurait le même résultat, mais une grande partie de la créatine ainsi ingérée serait mise en réserve par l'organisme (Myers et Fine-Folin et Denis) et l'élimination de la créatinine pour certains auteurs (Czernecki, Achelis, Klercker, Wolff et Shäffer) n'augmenterait même pas.

Quant à l'ingestion de créatinine, elle provoquerait une augmentation dans l'élimination de la créatinine, mais non une élimination de créatine (Rose et Dimmit, Scaffidi).

Inanition. — Van Hoogenhuyze et Verploegh ont noté une diminution progressive dans l'élimination de la créatinine ; pour Cathcart, on observerait en même temps une élimination de créatine. N. Paton, Benedict et Diefendorf, Dorner, Underhill et Kleiner, Richards et Wallace, Howe et Hawke, Scaffidi, confirment l'opinion de Cathcart.

Francis Gano Benedict signale que des examens faits

pendant quatre jours au cours du jeûne, ont montré que l'excrétion de créatinine totale reste constante, mais que la créatinine préformée diminue à mesure que le jeûne se prolonge.

Nous avons examiné les urines d'un sujet soumis à un régime constitué de tisane sucrée (125 grammes par 24 heures) pendant trois semaines, deux analyses faites à trois jours d'intervalle nous ont donné les résultats suivants :

Créatinine		Créatine		Créatinine totale
par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures	
1.47	0.735	0.52	0.26	0.96
1.01	0.74	0.32	0.23	0.95

Dans une autre analyse faite six jours plus tard, alors que l'alimentation comportait, en plus des 125 gr. de sucre, un litre de lait par 24 heures, nous n'avons plus trouvé de créatine; quant à la créatininurie, elle atteignait le chiffre de 0 gr. 95 par 24 heures.

Pour N. Paton, Cathcart et Hawke, cette créatine serait sous la dépendance d'un métabolisme au moins partiel du tissu musculaire.

Chez les inanitiés acidosiques, la créatine se trouve éliminée en abondance et dans ces cas, l'ingestion d'hydrates de carbone fait disparaître la créatinurie et l'acidosurie (Cathcart, Mendel et Rose).

Underhill et Rand auraient pu faire disparaître la créatine des urines d'une femme présentant des vomissements de la grossesse en administrant des lavements de sucre; on a été ainsi amené à émettre l'hypothèse que le métabolisme hydrocarboné et le métabolisme

créatinique marchaient de pair ; Cathcart, Taylor, Wolf et Osterberg, Wolf et Lambert pourtant croient à l'indépendance de ces deux métabolismes. De ces données cliniques, il faut rapprocher des résultats récemment obtenus dans le domaine de la médecine expérimentale et confirmant les rapports liant la créatinurie à l'acidose.

William-C. Rose, mettant des chiens à la diète, note une créatinurie qui disparaît avec l'alimentation ; cette créatinurie persiste si on fait la même expérience sur des chiens à qui on a enlevé le pancréas.

Il faut rapprocher de ces faits l'action de la phloridzine sur des chiens à jeun, phloridzine qui s'oppose à l'utilisation des hydrates de carbone : sous cette influence, il se produit une créatinurie marquée. Ce fait observé par Krause et Kramer, pourrait laisser supposer que le manque d'utilisation des hydrates de carbone s'accompagne de créatinurie et pourtant Max Collum et Steenbock ont montré que l'ingestion de céréales provoque chez le porc une créatinurie nette et Underhill a déterminé l'acidose et la créatinurie chez des lapins en les nourrissant de maïs et d'avoine ; mais si on rend alors l'urine alcaline en faisant ingérer aux animaux des carottes, la créatine disparaît.

Est-ce à dire que la créatinurie ne puisse exister en dehors de l'acidose ? Non, car Underhill et Baumann ont constaté chez des chiens, dans l'empoisonnement par l'hydrazine, la créatinurie avec alcalinité des urines.

En résumé, si l'acidose s'accompagne de créatinurie, la créatinurie peut exister en dehors de l'acidose.

Travail musculaire. — Le travail musculaire influe-t-il sur l'élimination des corps créatiniques ? Le fait que la téτανisation des muscles du chien n'apporte aucune modification dans leur teneur en créatine semblerait prouver que le travail musculaire est sans action sur l'élimination des corps créatiniques. Mais les expériences de Weber sur la circulation artificielle dans le cœur, les expériences de Graham, Brown et Cathcart sur l'excitation des muscles de grenouilles isolés et plus récemment les recherches de Marcelle Wahl sur l'élimination de créatinine chez de grands blessés tendraient à prouver que le travail musculaire n'est pas sans action sur l'élimination des corps créatiniques. Chez ces grands blessés, en effet, il y avait une forte élimination de créatinine, non imputable à la fièvre, souvent absente ou à l'alimentation, le plus souvent restreinte, mais surtout à la fatigue, le taux de la créatininurie baissant à mesure que le blessé était plus reposé.

Rappelons qu'*après l'accouchement*, lors de la période d'involution utérine, on a signalé une forte élimination de créatine.

CHAPITRE V

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Au cours des différents états pathologiques, on observe des modifications importantes dans l'élimination des corps créatiniques dans l'urine.

Nous nous sommes proposé d'étudier successivement ces modifications au cours de maladies aiguës, d'affections neuromusculaires, de maladies de la nutrition et d'affections de divers organes.

Maladies aiguës. — Les travaux de Leathes, Schäfer, Klercker et plus récemment ceux de C.-W. Mc. Clure ont montré que la fièvre détermine une augmentation de la créatinine urinaire et fait apparaître de la créatine : c'est ainsi que dans la pneumonie l'élimination de créatinine est d'autant plus forte que l'état général est plus grave.

Dans la fièvre typhoïde, on observe des faits analogues. Nous avons eu l'occasion de faire plusieurs dosages de corps créatiniques chez des typhoïdiques ; les résultats en sont exposés dans le tableau ci-contre :

On constate d'après ce tableau que l'élimination de créatine est constante et peut atteindre des chiffres relativement élevés, mais que les chiffres d'élimination

FIÈVRE
TYPHOÏDE

NOM	RÉGIME	DATE	CRÉATININE		CRÉATINE		CRÉATININE TOTALE	RAPPORTS	
			PAR LITRE	PAR 24 HEURES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES		CRÉATINE	CRÉATININE
								CRÉATININE totale	CRéatinine préformée
<i>Lag.</i> — La température de cette malade qui était de 39.2 au début de nos examens est allée en décroissant jusqu'au 19 mai, date à laquelle s'est produite une recrudescence. La température a atteint 40.8 et s'est maintenue aux environs de 40 degrés pendant plusieurs jours; le 27 mai elle était descendue à 38 degrés, et du 1 ^{er} au 2 juin elle oscillait entre 37.8 et 38.4.	lacté	7-8 mai	0.40	0.72	0.10	0.18	0.88	20	23
	»	8-9 mai	0.50	0.85	0.023	0.039	0.88	4.43	4.58
	»	12-13 mai	0.37	0.75	0.046	0.094	0.84	11.19	12.52
	»	14-15 mai	0.38	0.86	0.023	0.052	0.91	5.71	6
	»	16-17 mai	0.50	0.99	0.081	0.16	1.18	13.55	16.16
	hydrique	19-20 mai	1.038	0.72	0.064	0.044	0.76	5.78	6.41
	lacté	21-22 mai	1.62	0.79	0.40	0.196	0.96	20.41	24.81
	lacté	27-28 mai	0.83	0.53	1.03	0.65	1.10	59	122
	lacté	1-2 juin	0.47	0.88	0.27	0.50	1.34	38	57.95
<i>Carar.</i> — Température maxima : 39.6 le 21 mai.	lacté	21-22 mai	1.20	0.90	0.69	0.52	1.35	38.51	57.77
<i>Bri.</i> — Température maxima : 39.3 le 27 juin (il a été impossible de recueillir les urines totales).	lacté	1-2 juin	0.98		0.29				29.59

tant de la créatine que de la créatinine peuvent varier sensiblement d'un jour à l'autre.

Pour Van Hoogenhuyze et Verploegh, la créatininurie serait d'autant plus élevée que la fièvre serait plus forte; au cours de la convalescence, la créatininurie diminuerait.

Les expériences de Myers et Volovic sur les cobayes ont permis de vérifier ces données et de remarquer que la créatine n'apparaît dans l'urine que lorsqu'il s'agit d'une fièvre due à une intoxication.

Affections neuro-musculaires. — Dans l'épilepsie, Van Hoogenhuyze et Van Doeschte, Skutetzski ont noté une augmentation de la créatinine urinaire et l'apparition de créatine; il y aurait également augmentation de la créatinine éliminée par l'urine dans le *tubèr*, la *paralysie agitante* (Koch), la *poliomyélite antérieure aiguë*, mais dans ces maladies il n'y aurait pas élimination de créatine.

La créatinine se trouverait éliminée en proportions inférieures à la normale dans certaines affections telles que les *myasthénies*, les *dystrophies musculaires*, l'*amyotrophie congénitale* (Spriggs). Les *myopathiques* doivent être rapprochés de cette catégorie de malades; les travaux récents (1916-1918) de F. W. Mc Crudden, W. Timme. S.-P. Goodfare et V.-I Isaacson ont attiré l'attention sur les modifications urinaires au cours de ces maladies.

Ces auteurs ont signalé dans ces maladies l'hypoglycémie et la créatinurie qu'ils considèrent comme provenant de troubles des glandes vasculaires sanguines

(corps thyroïde, hypophyse, capsules surrénales) et une chute nette de la créatinine urinaire. Le professeur Ch. Achard et Léon Binet ont bien trouvé dans un cas analogue une diminution nette de la créatinine, mais sans trace de créatine ; le malade qu'ils ont examiné, âgé de cinquante-sept ans, était atteint de myopathie progressive ayant débuté à l'âge de dix-sept ans et présentait tous les signes d'atrophie, tant du côté des muscles que du squelette et des vaisseaux, que l'on rencontre dans ces cas ; ce malade, mis au régime lacto-végétarien, éliminait dans les vingt-quatre heures de 0 gr. 48 à 0 gr. 50 de créatinine et ne présentait pas trace de créatinurie. Chez ce malade l'examen de la tension artérielle, la radiographie de la selle turcique, n'ont pas permis de supposer une altération de l'hypophyse ou des surrénales ; le corps thyroïde était normal.

Nous avons eu l'occasion de doser les corps créatiniques urinaires d'un *tabétique* présentant une atrophie musculaire marquée et généralisée (service du Dr E. Lesné). Ce malade a contracté la syphilis à seize ans ; l'examen révèle une diminution de la force musculaire, abolition des réflexes tendineux, signe de Romberg, signe d'Argyll, inégalité pupillaire. Le malade accuse des douleurs fulgurantes dans les jambes.

Nous avons trouvé les chiffres suivants :

Régime	Date	Créatinine par litre par 24 h.		Créatine par litre par 24 h.		Créatinine totale
Lacto végétarien	27-28 mai	0,85	0,97	0,069	0,079	1,03
—	1-2 juin	0,73	1,10	0,069	0,10	1,20

Chez les *asthéniques*, la créatinine urinaire est nettement diminuée et J.-Ch. Roux et Taillandier ont montré que le chiffre de créatinine dans les urines était d'autant plus faible chez ces sujets que l'état général était plus altéré.

L'observation d'un homme examiné en novembre 1918, lors de son retour d'une captivité de quatre ans en Allemagne, homme pesant 48 kilogrammes, confirme nettement ces données; cet homme asthénique, sans fièvre, gardant le lit toute la journée, éliminait par jour 0 gr. 48 de créatinine sans trace de créatine (observation communiquée par Léon Binet).

Dans la *maladie de Basedow*, on a signalé une augmentation dans l'élimination de créatinine et présence de créatine dans l'urine.

Tuberculose pulmonaire. — Dans la tuberculose pulmonaire, on peut trouver de la créatine dans les urines; le chiffre en est d'autant plus élevé que l'état général du malade est plus touché. Cette créatinurie est-elle sous la dépendance de la fièvre que présentent ces malades ou est-elle fonction de la fonte musculaire? Peut-être ces deux causes doivent-elles être invoquées; quoi qu'il en soit, le fait que les chiffres élevés de créatine urinaire ont été trouvés chez des malades très amaigris permet de supposer qu'il y a une relation entre la fonte musculaire et la créatinurie.

On pourrait objecter que cette créatinurie est peut-être liée à l'alimentation de ces malades qui prennent de la viande; mais les chiffres les plus élevés de créatine se trouvent dans les cas où le malade s'alimente

le moins en raison de sa température et de son mauvais état général ; de plus, le chiffre de créatinine est le plus souvent au-dessous de la normale et parfois sensiblement plus bas. Il semble donc que l'alimentation n'entre pas en ligne de compte dans la production de cette créatinurie des tuberculeux.

Nous avons résumé dans le tableau suivant (p. 51) un certain nombre d'analyses faites chez ces malades.

Maladies du foie. -- Les maladies du foie méritent d'être considérées comme susceptibles de perturber nettement le métabolisme créatinique ; mais sur ce point les auteurs ne sont pas d'accord. Pour les uns, en effet (Verplœgh, Van Hoogenhuyze, Mellanby, Klercker) le foie jouerait un rôle important dans la transformation de la créatine en créatinine ; pour d'autres (O. Folin, Denis, Scaffidi) le foie ne serait pas nécessaire au métabolisme de la créatine et de la créatinine. Récemment Marcelle Wahl a trouvé au cours de diverses affections hépatiques (cancers, cirrhoses, ictère catarrhal) une élimination de créatine urinaire d'autant plus marquée que le foie est plus touché. Nous-même avons eu l'occasion d'examiner au point de vue de la teneur des urines en créatine et en créatinine un certain nombre de malades. Nous indiquons dans le tableau de la page 52 les résultats de quelques-unes de nos analyses.

On remarque d'après les chiffres de ce tableau que le taux de créatine éliminée augmente à mesure que l'état du sujet s'aggrave et atteint une valeur d'autant plus élevée qu'il s'agit d'une lésion plus importante.

Ce chiffre de créatine ne semble pas influencé par l'a-

TUBERCULOSE

NOM	RÉGIME	DATE	CRÉATININE		CRÉATINE		CRÉATININE TOTALE		RAPPORT	
			PAR LITRE	PAR 24 HEURES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES	CRÉATININE TOTALE	CRÉATINE	CRÉATINE	CRÉATININE PRÉFORMÉE
<i>Bonh.</i> — Température peu élevée : 37°8 à 38 degrés le soir. Assez bon état général. Lésions pulmonaires peu marquées.	Alimentation normale	27-28 mai	0,88	4,04	0,069	0,079	1,08	7,31	7,82	
<i>Guisl.</i> — Température oscillant entre 37 degrés et 37°8. Amaigrissement. Tuberculose cavitaire.	Alimentation normale	1-2 juin	0,68	0,57	0,08	0,067	0,63	10,63	11,75	
<i>Mar.</i> — Température oscillant entre 36°5 et 38 degrés. Tuberculose cavitaire avec lésions entéro-péritoneales. Amaigriss. marqué.	Lait Viande crue	25-26 mai	1,03	0,38	0,66	0,24	0,618	38,83	63,15	
<i>Dur.</i> — Température : 39 à 40 degrés. Tuberculose cavitaire. Amaigrissement considérable.	Aliment. normale —	21-22 mai 1-2 juin	1,02 1,17	1,14 0,64	0,40 0,20	0,448 0,11	1,53 0,74	29,28 14,86	39,29 17,18	
<i>Bern.</i> — Température oscillant de 37°4 à 38°6. Mauvais état général. Amaigrissement. Tuberculose cavitaire.	Alimentation normale	1-2 juin	1,03	0,58	0,17	0,09	0,67	13,43	15,51	
<i>Jour.</i> — Bronchopneumonie tuberculeuse. Température : 40°4.	Régime lacté	21-22 mai	1,12	0,70	0,31	0,19	0,86	22,09	27,14	

AFFECTIONS HÉPATIQUES

NOM	RÉGIME	DATE	CRÉATININE		CRÉATINE		CRÉATININE TOTALE	RAPPORTS	
			PAR LITRE	PAR 24 HEURES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES		créatine	créatinine performée
<i>Fig.</i> — Néoplasme du pylore propagé au foie. Ictère intense. Pas de fièvre. Mœlena. Amaigrissement notable (5 kilogr. en 15 jours). Vérification anatomique.	œufs, légumes,	15-16 mars	0,60	0,51	0,24	0,20	0,69	28,98	39,21
	100 grammes	19-20 mars	0,77	0,31	0,39	0,24	0,52	46,15	77,44
	de viande crue	24-25 mars	0,47	0,42	0,46	0,41	0,78	52,56	97,61
	légumes	(27-28 mars	0,45	0,28	0,42	0,25	0,31	50,98	92,85
	et œufs	(29-30 mars	0,46	0,32	0,26	0,18	0,48	37,50	56,25
<i>Barr.</i> — Néoplasme du pylore propagé au foie. Ictère. Ascite. Adénopathie. Vérification anatomique.	mixte	15-16 mars	1,95	0,95	2,16	1,05	1,87	56,14	110,52
<i>Rop.</i> — Cirrhose hypertrophique éthylique. Mauvais état général. Amaigrissement rapide.	déchloruré	14-15 avril	4,62	0,61	0,034	0,012	0,62	1,93	4,96
		18-19 avril	1,47	0,72	0,034	0,016	0,74	2,16	2,22
		21-22 avril	1,47	0,70	0,046	0,022	0,72	3,05	3,14
		23-24 avril	4,44	0,46	0,24	0,07	0,52	13,46	15,21
	déchloruré	25-26 avril	1,56	0,48	0,36	0,17	0,63	26,98	35,44
	et œufs	(28-29 avril	1,08	0,44	0,71	0,29	0,69	42,02	65,90

limentation, puisqu'on trouve dans le cas Vig. par exemple, des chiffres sensiblement comparables, que le malade prenne ou non de la viande.

Cancers de l'estomac — On peut trouver également de la créatine dans les urines de malades ayant un cancer gastrique, mais nous n'avons, au cours de nos recherches, jamais rencontré de chiffres aussi élevés que ceux que l'on note dans les cas des néoplasme hépatiques. (Voir tableau ci-après).

CONCLUSION. — Le fait que dans les cas de néoplasmes hépatiques l'élimination de créatine atteint un degré particulièrement élevé laisse supposer que le foie est l'organe ou plutôt l'un des organes où s'opère la transformation de créatine en créatinine. Mais il faut remarquer aussi que la créatinurie existe dans les cas de néoplasmes gastriques et que, aussi bien dans les cas de néoplasmes gastriques que dans les cas de néoplasmes hépatiques que nous avons eu à examiner, ainsi d'ailleurs que dans le cas de cirrhose vu précédemment, il y avait créatinurie ; dans tous ces cas, il s'agissait de malades très amaigris et l'on peut se demander si la fonte musculaire ne peut être mise en cause dans cette apparition de créatine urinaire.

Diabète. — Dans nos recherches sur la créatine et la créatinine urinaires, nous nous sommes tout particulièrement occupé des diabétiques, en collaboration avec MM. F. Rathery et Léon Binet.

Les premiers auteurs qui ont étudié cette question admettaient que l'excrétion de la créatinine était augmentée chez les diabétiques et incriminaient

CANCER DE L'ESTOMAC

NOM	RÉGIME	DATE	CRÉATININE		CRÉATINE		CRÉATININE TOTAL	RAPPORTS	
			PAR LITRE	PAR 24 HEURES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES		créatine	créatine préformée
Thar. — Hematémèses. Mœ- lena. Amaigrissement. Teint ci- reux. Masse indurée au creux épigastrique.	lacté	7-8 mai	4,06	0,43	0,33	0,13	0,55	23,63	30,23
	—	8-9 mai	4,01	0,67	0,185	0,12	0,78	15,38	17,91
	—	12-13 mai	0,50	0,35	0,091	0,063	0,40	15,75	18
	—	14-15 mai	0,61	0,67	0,068	0,074	0,73	10,13	11,04
	—	16-17 mai	0,84	0,41	0,12	0,058	0,46	12,60	14,14
Pliss. — Vomissements. Mœ- lena. Amaigrissement. Faciès jaune paille. Adénopathie. Tu- meur au creux hypogastrique.	normal	23-26 mai	0,71	0,93	0,081	0,10	1,02	9,80	10,75
	—	27-28 mai	0,34	0,76	0,069	0,15	0,90	16,66	19,73

l'alimentation carnée surabondante ; Maly indique le chiffre énorme de 7 grammes de créatinine en vingt-quatre heures ; Bouchardat, Senator, Naunyn et Noorden se rattachent à la même théorie ; pour Naunyn et Noorden, l'augmentation constatée dans l'excrétion de la créatinine pourrait résulter de la fonte musculaire. Quant à la créatine, seul Bouchardat en signale la présence, sans insister d'ailleurs.

Pour d'autres, Winogradow, la créatininurie serait en général diminuée chez les diabétiques.

Plus récemment, Dreibholz a admis que la teneur des urines en créatinine était indépendante de leur teneur en sucre, mais dépendait de l'alimentation carnée et par suite riche en créatine ; Myers a signalé dans plusieurs cas de diabète une élimination considérable de créatine ; pour Krause et Cramer, l'excrétion de créatine serait, dans le diabète sucré typique, constante avec n'importe quel régime et oscillerait entre 0,1 et 0,5 ; à cette opinion se rattache Taylor qui ajoute que l'excrétion de créatinine n'est pas accrue.

Voici quelques chiffres relatifs à la créatinurie et à la créatininurie empruntés à divers auteurs :

	Créatinine	Créatine	Créatinine totale
Schaffer — Diabète avec bonne nutrition.	0,36	0,25	»
— Diabète avec bonne nutrition.	0,43	0,19	»
E. Grafe et Ch. Gl. Wolf. — Diabète grave.	0,337 à 0,350	0,236 à 0,370	»
— — — — —	0,255 à 0,418	0,048 à 0,461	»
— — — — —	0,298 à 0,478	0,098 à 0,308	»
Skutetzki. — Un cas de diabète.	0,434 à 1,046	0,148 à 0,415	0,682 à 1,461
— Un cas de diabète.	0,399 à 0,930	0,469 à 1,230	0,038 à 0,420

Pour Grafe et Wolf le degré d'élimination de la créatine est un bon signe pour établir le pronostic : celui ci serait d'autant plus grave que l'excrétion de créatine serait plus forte ; la créatinine serait toujours diminuée.

Max Burger et Herm, Machwitz ont rapporté les examens de 29 diabétiques ; 15 de ceux-ci présentaient de la créatinurie et 11 d'entre eux avaient des corps acétoniques dans leurs urines. Il résulte de ces examens que les diabétiques avec excrétion acétonique modérée, qui sont favorablement influencés par le régime, ont une excrétion de créatine urinaire sous la dépendance directe de l'alimentation carnée ; toutefois une alimentation faiblement carnée qui, chez un sujet normal ne pourrait déterminer de créatinurie, entraîne chez ces diabétiques une élimination de créatine urinaire.

Les diabétiques graves, avec tolérance basse, sécrétion acétonique durable, présentent une excrétion de créatine indépendante de la nourriture.

Quant aux diabétiques légers, sans corps acétoniques dans l'urine, ils se comportent comme des gens bien portants en ce qui concerne l'influence de l'alimentation sur l'excrétion de la créatine. Au cours des recherches que nous avons faites sur le diabète, nous avons mis les malades à un régime sans créatine, à part un ou deux cas, dans lesquels nous avons examiné les urines de malades prenant de la viande, ces examens ont, d'ailleurs, été toujours suivis d'autres faits alors que le sujet se trouvait à un régime sans créatine.

Nous réunissons dans le tableau des pages 58 et 59 les résultats d'un certain nombre d'examens.

De l'étude de ce tableau, on peut déduire les remarques suivantes :

DIABÈTE CONSOMPTIF. — 1^{re} *Créatine*. *a.* Tous les malades atteints de diabète consomptif présentent de la créatine dans l'urine ; le chiffre de créatine est chez certains d'entre eux fort élevé : chez un malade, nous avons trouvé 2 gr. 29, chez un autre 2 gr. 76, chez un troisième 4 gr. 44, 2 gr. 28, 2 gr. 33, chez un quatrième 1 gr. 66 et chez un cinquième 1 gr. 10. Or Max Burger et Machwitz ne signalent qu'un cas avec 1 gr. 30 par jour. Et pourtant nos chiffres ne semblent pas pouvoir être mis en doute, car les examens ont été recommencés plusieurs fois et nous avons pris soin d'écarter toutes les causes d'erreurs possibles. Pour l'un des malades examinés on a par trois fois à plusieurs jours d'intervalle trouvé des chiffres élevés ; en admettant même que ce malade n'ait pas suivi un régime rigoureusement lacté et qu'il ait pris un peu de viande, ce que d'ailleurs nous ne croyons pas, la teneur élevée en créatine ne s'expliquerait pas par l'absorption d'une faible quantité de viande.

b. Le chiffre de créatine n'est pas constant et varie notablement chez certains sujets d'un moment à l'autre.

c. Le maximum d'excrétion de créatine correspond le plus souvent chez un même sujet avec le chiffre le plus élevé de la glycosurie ; toutefois le parallélisme n'est pas constant.

d. Parmi les malades atteints de diabète consomptif, trois sont morts de coma diabétique ; les chiffres de créatine excrétée par eux étaient de 2 gr. 76, 1 gr. 10

NOM	FORME DU DIABÈTE	RÉACTIF DE GERHARDT	RÉGIME	DATES DE L'EXAMEN D'URINES
Mor.....	D. consomptif.	++ ++ ++ ++	Lacté. Lacto-végétarien. — —	14-15 novembre 3-4 mars. 11-12 mars. 17-18 mars. 24-25 mars.
Duchez.....	D. consomptif.	+ + 0 0 +	Carno-végétarien. Lacto-végétarien. — — —	14-15 novembre. 3-4 mars. 11-12 mars. 17-18 mars. 24-25 mars.
Cagn.....	D. consomptif.	+	Lacté.	3-4 mars.
Bouzen. (1).....	D. consomptif.	+	Lacté.	8-9 mars.
Heb. (2).....	D. consomptif.	++ + +	Lacto-végétarien. 50 gr. de viande. 50 gr. de viande.	3-4 mars. 6-7 mars. 25-26 mars.
Nicol.....	D. consomptif.	++ ++ +	Lacto-végétarien. Végétarien. Végétarien.	8-9 mars. 15-16 mars. 21-22 mars.
Gor.....	D. consomptif.	+	Lacto-végétarien.	24-25 mars.
Proth.....	D. consomptif.	+	Lacto-végétarien	29-30 mars.
Mill.....	D. consomptif.	+	Lacto-végétarien.	14-15 octobre.
Merg.....	D. consomptif.	++ +	Lacto-végétarien. (un peu de poisson) Lacto-végétarien.	18-19 sept. 25-26 sept.
Burgu.....	D. consomptif.	++ ++ +	Lacto-végétarien. Lacto-végétarien. Lacto-végétarien.	18-19 sept. 25-26 sept. 6-7 novembre.
More.....	D. consomptif.	+	Lacto-végétarien.	1-2 juin 10-11 juin
Broign.....	D. simple.	0 0	Végétarien. Lacto-végétarien.	21-22 octobre. 17-18 mars.
Eudox.....	D. simple.	0	Lacté.	—
Mathel.....	D. simple.	0	Lacté.	15-16 mars.
Majot.....	D. simple.	0	Lacté.	15-16 mars.
Martino.....	D. simple.	0	Lacté.	15-16 mars.
Douc.....	D. simple.	0	Lait, œufs.	17-18 mars.
Barn.....	D. simple.	0	Végétarien.	17-18 mars.
Thil.....	D. simple.	0	Lacté.	17-18 mars.
Lemere.....	D. simple.	0	Végétarien.	21-22 mars.
Spr.....	D. simple.	0	Végétarien (3)	30-31 mars.

(1) Il ne s'agit pas d'urines de 24 heures — la malade étant morte de coma diabétique le jour du recueil.

(2) Il s'agit d'un malade indocile qui suivait mal son régime.

(3) Par suite de l'indocilité du malade, nous ne sommes pas certain qu'il n'ait pas pris de viande.

N ^o	CREATININE		CREATINE		CREATININE TOTALE	RAPPORT	
	PAR LITRE	PAR 24 H.	PAR LITRE	PAR 24 H.		créatine	créatine
						créatinine totale	créatinine préformée
	»	0,63	»	0,63	1,17	53,84	100
75	0,36	0,63	0,24	0,42	0,99	42,42	66
30	0,29	0,57	0,24	0,47	0,97	48,48	82,45
5	0,258	0,70	0,318	0,866	1,43	59,72	123,71
1	0,242	0,55	0,207	0,47	0,95	49,47	85,45
3	»	0,624	»	0,91	1,415	64,31	145,83
6	0,52	1,17	0,23	0,517	1,619	31,93	44,18
12	0,57	1,42	0,069	0,172	1,569	10,96	12,11
	0,4678	1,40	0,763	2,29	3,39	67,55	163,57
	0,563	1,21	0,31	0,66	1,78	37,07	54,54
	0,33	1,98	0,46	2,76	4,37	63,15	139,30
31	0,117	0,408	0,525	0,485	0,529	91,68	449,07
28	0,11	0,66	0,74	4,44	4,51	98,44	672,72
6	0,118	1,062	0,265	2,385	3,135	76,07	224,61
	0,162	1,134	0,333	2,331	3,25	71,72	205
5	0,377	0,912	0,335	0,837	1,669	50,14	88,85
75	0,31	0,78	0,66	1,66	2,22	74,77	212,82
1	0,33	0,894	0,45	0,81	1,297	62,45	136,36
	0,25	0,90	0,15	0,54	1,36	39,70	60
00	0,2285	0,4478	0,2781	0,545	0,9215	59,14	121,71
	»	1,02	»	1,10	1,95	56,41	107,84
	»	0,38	»	0,99	1,24	79,83	260,52
	»	0,516	»	0,67	1,096	61,13	129,84
97	0,20	0,72	0,10	0,36	1,03	34,95	50
	0,22	0,79	0,12	0,43	1,16	37,06	54,43
	»	0,50	»	0,57	0,99	57,57	114
73	0,219	0,63	0,189	0,384	49,21	86,39	
54	0,27	0,42	0,21	0,455	46,15	77,77	
	»	0,697	»	0,117	0,798	14,66	16,7
5.	0,65	0,8125	0,16	0,20	0,9863	20,27	24,41
	»	0,77	»	0,08	0,838	9,54	10,38
16	0,31	1,0075	0,26	0,845	1,74	48,56	83
	1,45	1,015	0	0	1,015	0	0
	1,06	1,59	0	0	1,59	0	0
	0,44	0,77	0	0	0,77	0	0
	0,563	1,266	0,041	0,092	1,345	6,83	7,26
31	1,05	1,417	0,04	0,054	1,463	3,69	3,81
	0,57	1,45	0	0	1,45	0	0
	0,235	1,28	0,07	0,38	1,61	23,60	29,68

a eu à peu près 12 heures de recueil d'urines.

0 gr. 485, mais pour ce dernier chiffre il faut remarquer qu'il correspond à l'urine de douze heures seulement. Il en résulte que les chiffres élevés de créatine correspondent à des cas de diabète grave sur lesquels on doit porter un pronostic très réservé.

L'apparition chez un de nos malades de 2 gr. 25 de créatine a précédé de quelques jours l'apparition de symptômes graves d'acidose ; par contre l'abaissement à 0 gr. 172 a coïncidé avec une atténuation marquée des phénomènes d'acidose et la disparition de la réaction de Gerhardt. On peut donc conclure que, si la concordance n'est pas constante entre les phénomènes d'acidose et la créatinurie, il n'est pas moins vrai que fréquemment acidose et créatinurie vont de pair. Max Burger et Machwitz ont également émis cette conclusion. Rappelons à ce propos les recherches expérimentales signalées au début de ce travail.

2° *Créatinine*. — Si le plus souvent la teneur en créatinine des urines de diabétiques est supérieure à la normale, il n'est pas exceptionnel qu'elle soit très faible (0 gr. 38, par exemple, chez un de nos malades). De plus l'excrétion de créatinine est variable d'un jour à l'autre et il paraît bien difficile de lui attribuer une valeur pronostique et diagnostique comparable à celle de l'excrétion de la créatine.

3° *Créatinine totale*. — La créatinine totale est presque constamment supérieure à la normale et elle peut atteindre des chiffres très élevés 3 gr. 39, 4 gr. 51, 4 gr. 37.

DIABÈTE SIMPLE. — La créatine n'existe que d'une façon inconstante dans le diabète simple et il est très

rare que cette créatinurie atteigne des chiffres élevés ; sur 10 malades figurant au tableau précédent, 4 ne présentaient pas de créatinurie, 3 éliminaient moins de 0 gr. 10 de créatine par vingt-quatre heures ; quant aux autres, ils éliminaient de 0 gr. 20 à 0 gr. 38. Un seul excrétaît 0 gr. 84.

Faisons remarquer à ce propos que chez certains diabétiques prenant de la viande, on peut trouver des chiffres de créatine relativement très bas ; c'est ainsi que nous pouvons citer un malade ayant un diabète simple et prenant chaque jour 400 grammes de viande, malade dont la créatinurie oscillait entre 0 gr. 05 et 0 gr. 23 dans les vingt-quatre heures. On peut d'ailleurs observer dans certaines formes de diabète consomptif des chiffres de créatine urinaire relativement peu élevés, alors que ces malades prennent de la viande ; mais il s'agit là de cas particuliers.

La créatinine est, dans les cas de diabète simple, éliminée, en général, dans les limites se rapprochant de la normale et les chiffres très forts sont tout à fait exceptionnels.

La créatinine totale est également éliminée dans les proportions normales avec une légère augmentation, mais cette augmentation n'est pas comparable à celle qu'on observe dans les cas de diabètes consomptifs.

CONCLUSIONS. — De ces diverses constatations il résulte que :

Le diabète consomptif se caractérise par une forte excrétion de créatine et qu'un chiffre élevé de celle-ci comporte toujours un pronostic grave. Donc la créatinu-

rie constitue un bon signe diagnostique et pronostique.

Le diabète simple s'accompagne parfois de créatinurie presque toujours légère ; ce qui prouve que dans le diabète simple peuvent exister des troubles du métabolisme azoté.

Signalons ici les recherches expérimentales de Kwanji-Tsuji qui, par injection d'adrénaline, a déterminé et la glycosurie et la créatinurie.

Alors que dans le diabète consomptif la proportion de créatine éliminée dans les vingt-quatre heures représente jusqu'à 98,44 pour cent de la créatinine totale et est jusqu'à six fois plus considérable que la quantité de créatinine préformée, dans le diabète simple, au contraire, lorsqu'il y a créatinurie, il est bien rare que la créatine éliminée représente plus du cinquième de la créatinine totale ; dans un cas elle représentait 48,56 0/0 de la créatinine totale, mais le plus souvent le rapport est de 3 à 15 0/0.

Obésité. — Dans l'obésité, on observe une excrétion accrue de créatinine. Nous avons analysé à ce point de vue les urines d'un homme de 147 kilos, ayant l'alimentation suivante :

Viande	400 grammes
Pommes de terre...	600 —
Pain.....	850 —
Lait.....	1 litre
Beurre.....	40 grammes

Les analyses, effectuées à huit jours d'intervalle, ont donné les résultats suivants :

Créatinine par litre	par 24 heures	Créatine
0,826	2,51	néant
0,68	2,51	néant

On peut à ce propos faire remarquer que cette élimination de créatinine correspond (en se rapportant au poids du sujet) à un chiffre de 0 gr. 017 par kilo, ce qui confirme les données de Folin et Shæffer qui indiquent comme chiffre normal de l'excrétion de créatinine chez l'homme de 0 gr. 017 à 0 gr. 020 par kilo.

Néphrites. — Nous avons examiné un certain nombre de malades ayant des lésions rénales. Nous avons dosé les corps créatiniques de leurs urines alors qu'ils se trouvaient à un régime sans viande, et aussi lorsqu'ils prenaient de la viande. Nous avons fait ces examens chez des chlorurémiques et chez des azotémiques.

Nous avons réuni dans un tableau (p. 64-65) les résultats d'un certain nombre de ces analyses.

De ces diverses analyses, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Dans la très grande majorité des cas, le taux de la créatininurie est diminué chez les malades ayant des lésions des reins ; ce chiffre peut descendre très bas (0 gr. 15, 0 gr. 22, 0 gr. 24 chez un malade ; 0 gr. 28 chez un autre, 0 gr. 36, 0 gr. 38 chez d'autres). Il est assez rare de trouver des chiffres normaux ou élevés ; nous avons bien noté les chiffres de 1 gr. 45, 1 gr. 36, 1 gr. 32, 1 gr. 22, mais il s'agissait de malades non soumis à un régime sans créatine.

NEPHRITES

NOM ET MALADIE	AZOTÉMIE	RÉGIME	DATE	CRÉATININE		CRÉATINE		CRÉATI- NINE TOTALE	RAPPORT	
				PAR LITRE	PAR 24 HEURES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES		Créatine	Créatinine totale
<i>Coc...</i> — Néphrite avec azotémie. Albumine : 2 grammes.	2 gr. 33	lacto-végétarien	10-11 juin	0,72	0,54	0,07	0,04	0,57	7,01	7,40
<i>Wall...</i> — Néphrite avec azotémie. Albumine : traces.	0 gr. 68	lacté	13-14 juin	1,45	0,68	0,40	0,18	0,84	21,42	26,47
Constant d'Ambord : 0,17.										
<i>M. M...</i> — Néphrite avec azotémie.	2 gr. 20 1 gr. 40 1 gr. 62 2 gr. 43 1 gr. 91 3 gr. 66	lacto-végétarien	8-9 juillet 14-15 juillet 17-18 septemb. 8-9 octobre 3-4 novembre 30-31 octobre 24-25 novemb.	0,16 0,32 0,10 0,11 0,15 0,42 0,37	0,40 0,70 0,15 0,22 0,24 0,54 0,28	0,084 0 0 0,02 0,051 0,14 0	0,13 0 0 0,04 0,08 0,19 0	0,51 0,70 0,45 0,23 0,31 0,70	25,49 0 0 46 25,80 27,14 0	32,5 0 0 48,48 33,33 35,18 0
<i>P...</i> — Néphrite avec azotémie.	0 gr. 81	végétarien	4-5 juillet	0,42	0,77	0,077	0,14	0,89	15,73	18,48
<i>L...</i> — Néphrite avec azotémie.	4 gr. 10 0 gr. 60 0 gr. 88	lacto-végétarien	27-28 juillet 19-20 mai	0,35 0,20	0,99 0,36	0 0,15	0 0,27	0,99 0,39	0 45,76	0 75
<i>Lem...</i> — Néphrite avec azotémie; décédé le 1 ^{er} juin.	0 gr. 60 0 gr. 88	tisane sucrée (1 litre)	21-22 mai 23-26 mai 27-28 mai 28-29 mai	0,97 0,84 0,61 0,86	0,47 0,41 0,45 0,38	0,57 0,44 0,56 0,48	0,27 0,37 0,31 0,42	0,59 0,72 0,60 0,82	37,5 35 51,21 51,21	57,44 54,21 93,33 93,33
<i>Fer...</i> — Néphrite avec azotémie; l'azotémie qui était de 0 gr. 75 en février, est passée à 4 gr. 80 en mars, 1 gr. 60 en avril et a atteint 2 gr. 20 le 8 mai; le malade meurt le 12 mai; à l'autopsie, reins petits, scléreux, dont la substance corticale est très diminuée.	0 gr. 52	tisane sucrée pain sans sel et œufs	21-22 avril 23-24 avril 25-26 avril 28-29 avril	0,57 0,63 0,66 0,48	0,61 0,71 0,87 0,47	0 0 0 0,011	0 0 0 0,01	0,57 0 0 0,48	0 0 0 2,08	0 0 0 2,42
<i>Mat...</i> — Néphrite avec azotémie qui, pendant tout le cours de nos examens, s'est maintenue à 0 gr. 80.	0 gr. 80	déchloruré	24-25 mars 27-28 mars 29-30 mars	0,20 0,21 0,43	0,43 0,36 0,69	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Chlorurémie.		normal (150 gr. viande)	1-2 avril 14-15 avril 27-28 mars	0,26 0,22 0,41	0,75 0,60 0,71	0 0 0,03	0 0 0,05	0 0 0,76	0 0 6,57	0 0 7,04
<i>Bei...</i> — Néphrite avec azotémie. Rétention des chlorures.	0 gr. 88	déchloruré + 200 gr. viande	29-30 mars 1-2 avril 14-15 avril	0,39 0,31 0,28	0,72 0,63 0,86	0,02 0,08 0,01	0 0,04 0,24	0 0,67 4,08	0 5,97 22,22	0 6,15 27,90
(Edème des jambes, cryes-thésie, bruit de galop.		—	19-20 avril	0,34	0,81	0,01	0,11	0,48	2,08	2,42

Il semble également que les chiffres d'excrétion de créatinine qui se rapprochent de la normale ne se trouvent guère que dans les cas de néphrites sans azotémie ; d'autre part, les chiffres les plus bas que nous avons notés correspondent à des cas de néphrites azotémiques.

2° La créatine manque souvent dans les urines de malades atteints de néphrites. Lorsqu'elle existe, elle ne se rencontre pas en fortes proportions (0 gr. 01, 0 gr. 02, 0 gr. 05, 0 gr. 11 par vingt-quatre heures) ; les taux élevés correspondraient aux cas les plus graves : nous avons, par exemple, décelé jusqu'à 0 gr. 42 par vingt-quatre heures chez un sujet quelques jours avant sa mort et pour ce malade, nous n'avons jamais noté moins de 0 gr. 21 de créatine urinaire par vingt-quatre heures.

Il n'est pas rare néanmoins de trouver des azotémiques qui ne présentent pas de créatinurie.

De plus, la créatinurie peut exister un jour, disparaître le lendemain, puis réapparaître le surlendemain ou quelques jours après. Cette apparition de créatine dans les urines ne paraît pas liée à l'alimentation ; fréquemment, en effet, nous avons constaté que l'ingestion de viande ne déterminait pas chez les malades l'apparition de créatinurie et ne paraissait pas modifier l'excrétion de créatine et de la créatinine.

Le fait que la créatine existe à un taux très faible ou même est absente est opposé à la théorie d'après laquelle le rein transformerait la créatine en créatinine. Mais on peut se demander pourquoi, dans les néphrites, la créatinine urinaire est diminuée. Il semble que ce fait puisse

relever de deux causes : une cause rénale et une cause générale.

Cause rénale : la lésion du rein amènerait un trouble dans l'excrétion urinaire de la créatinine et en entraînerait une rétention de créatinine dans le sang. W.-G. Myers et W.-G. Longh ont étudié simultanément la créatinine dans le sang au cours des néphrites et l'état de la fonction rénale par l'épreuve de la phtaléine ; d'après ces auteurs, quand la proportion de créatinine atteint 2 mgr. 5 à 3 milligrammes par 100 centimètres cubes de sang, on doit être défiant ; si elle varie de 3 à 5 milligrammes, la situation devient sérieuse ; au delà de ce chiffre, on peut prédire infailliblement la mort.

Rappelons à ce propos les travaux qui ont été faits sur la toxicité des corps créatiniques et que nous avons signalés au début de ce travail : bien que les opinions des auteurs soient contradictoires, il est séduisant d'attribuer aux corps créatiniques une certaine toxicité qui expliquerait le pronostic toujours réservé que semble comporter une diminution de l'excrétion de créatinine, coïncidant avec une augmentation de la teneur en créatinine du sang.

Cause générale : la diminution de créatinine urinaire n'est cependant nullement en rapport avec le degré d'azotémie, soit que l'on compare entre eux les différents malades, soit que l'on examine parallèlement chez un même malade l'urée sanguine et l'excrétion urinaire de créatinine. On peut donc émettre l'hypothèse que la quantité de créatinine urinaire peut tra-

duire également l'état de nutrition du malade ; ainsi certaines diminutions de créatinine urinaire chez des néphritiques sans azotémie pourrait signifier une diminution de la formation de créatinine dans les tissus ; il s'agirait d'un trouble dans la production des corps créatiniques.

Le rapport de la créatine à la créatinine totale varie de 0 à 51,21 dans les cas que nous avons étudiés ; autrement dit, alors que la créatine manque dans certains cas, elle représente dans d'autres cas plus de 51 pour cent de la créatinine totale et elle atteint jusqu'à près de 94 pour cent de la quantité de créatinine préformée : remarquons que ce pourcentage élevé ne s'observe jamais dans les cas bénins.

CONCLUSIONS

1° La créatinine constitue un témoin précieux du métabolisme endogène et ses variations peuvent donner des renseignements particulièrement précis sur ce métabolisme.

2° Il semble que la créatine tire son origine de l'albumine des tissus et qu'elle est en partie détruite par oxydation, en partie transformée en créatinine, en particulier dans le foie ; ensuite elle est éliminée par le rein.

3° Le dosage de la créatinine par la méthode colorimétrique de Jaffe donne des résultats satisfaisants, pourvu que l'on se place dans certaines conditions : nécessité de l'emploi d'acide picrique pur, de bichromate de potassium pur ; nécessité de se servir d'une solution d'acide picrique récemment préparée et conservée à l'abri de la lumière : importance d'une lecture faite dans les cinq à dix minutes qui suivent la dilution du liquide après action de l'acide picrique et de la soude, qui doit elle-même être maintenue au préalable une dizaine de minutes ; nécessité de n'employer que des urines fraîches (conservées au frais et additionnées de thymol ou de fluorure de sodium).

La présence dans les urines de glucose, d'acétone, d'acide β oxybutyrique peut influencer sur le chiffre du dosage de la créatine et de la créatinine, mais les différences notées sont toujours faibles ; seul l'acide acétyl-

acétique peut par sa présence dans une urine, constituer une cause d'erreur dans l'interprétation à l'état isolé de la créatine et de la créatinine ; il ne modifie en rien le chiffre de la créatinine totale, c'est-à-dire créatine + créatinine. La méthode proposée par Graham et Poulton permet d'ailleurs d'éliminer cette cause d'erreur.

4° La créatinine seule se trouve dans les urines de l'adulte normal, à condition que celui-ci ne soit pas soumis à un régime fortement carné ; la créatine existe à côté de la créatinine dans l'urine des nourrissons.

5° Chez les malades fébriles, il y a apparition de la créatine dans l'urine.

6° La créatinurie s'observe aussi chez des malades atteints de cancers et plus particulièrement chez ceux qui sont atteints d'un néoplasme hépatique.

Chez les cirrhotiques, on observe également une créatinurie bien moins accentuée d'ailleurs que chez les sujets ayant un cancer du foie.

7° Chez les asthéniques, on note une diminution dans l'excrétion des corps créatiniques.

8° La créatinurie qu'on peut observer chez les tuberculeux est d'autant plus marquée que l'état général est plus touché et semble en rapport avec la fonte musculaire du sujet.

9° Chez les diabétiques, la créatinurie est variable suivant les cas : elle est constante dans le diabète consommé où elle peut atteindre des chiffres très élevés qui varient pour certains sujets d'un moment à l'autre et dont le maximum coïncide souvent avec le chiffre le plus élevé de glycosurie. Ces chiffres élevés entraînent,

en général, un pronostic très réservé et, comme chez les inanitiés, l'acidose est presque toujours parallèle à la créatinurie.

Dans le diabète simple, il n'existe pas de créatinurie d'une façon constante et encore celle-ci n'atteint-elle qu'exceptionnellement des chiffres élevés ; mais cette créatinurie indique néanmoins un trouble du métabolisme azoté.

10° Dans l'obésité, nous avons constaté une créatinurie élevée.

11° Les malades ayant des lésions rénales ont une élimination diminuée de créatinine ; la créatinurie est loin d'être constante et elle n'est, peut-on dire, jamais très forte. De plus, l'ingestion de viande ne paraît pas avoir d'influence sur l'excrétion de la créatine et de la créatinine chez ces malades. Ce fait semble peu favorable à l'hypothèse d'après laquelle le rein serait susceptible de transformer la créatine en créatinine.

Cette diminution de la créatininurie chez les néphritiques peut relever de deux causes : trouble de l'excrétion urinaire dû à la lésion du rein avec rétention de créatinine dans le sang et diminution de la formation de créatinine dans les tissus.

Le Président de la thèse :
CARNOT

Le Doyen :
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Achard (Ch.) et Binet (Léon).* — Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp., 21 juin 1918, p. 630.
- Arch. de méd. expé. et d'anat. path., 1919.
- Amberg et Morril.* — Journ. of Biol. Chem., 1907, vol. III, p. 311.
- Baumann et Markar.* — Journ. of Biol. Chem., 1915, vol. XXII, p. 49.
- Benedict.* — Am. Journ. of Physiology, 1907, vol. XXVIII, p. 406.
- Journ. of Biol. Chem., 1914, vol. XVIII, p. 191.
- Benedict et Myers.* — Am. Journ. of Physiology, 1907, vol. XVIII, p. 377.
- Benedict et Osterberg.* — Journ. of Biol. Chem., 1914, vol. XVIII, p. 195.
- Binet (Léon), Deffins (M.) et Rathery (F.).* — Société de Biologie, séance 28 mars 1914, t. LXXVI, p. 544.
- Société de Biologie, octobre 1914, t. LXXVII, p. 479.
- Cathcart.* — Am. Journal of Physiol., 1905, vol. XXXV, p. 500.
- Am. Journal of Physiol., 1909, vol XXXIX, p. 311.
- Biochem. Zeitschrift, 1907, vol. VI, p. 109.
- Cathcart et Tayer.* — Am. Journ. of Physiol., 1910, vol. XLI, p. 276.
- Clossan.* — Am. Journ. of Physiol., 1906, vol. XVI, p. 252.
- Dorner.* — Zeitsch. für Phys. Chem., 1905, vol. LII, p. 225.
- Dreibholz.* — Inaug. Dissert. Greifswald, 1908.
- Folin (O.).* — Zeitsch. für Phys. Chem., 1904, vol. XLI, p. 223.

- Journ. of. Biol. Chem., 1914, vol. XVII, p. 469 et 475.
- Am. Journ. of Physiol., 1903, vol. XIII, p. 45 et 84.
- Am. Journ. of Insanity, 1904, vol. XL, p. 699 ; vol. XLI, p. 299.
- Am. Society of Biol. Chem., décembre 1915.
- Hammarsten Festschrift, 1908, p. 1.
- Folin (O.) et Denis.* — Journ. of Biol. Chem., 1914, vol. XVIII, p. 463.
- Folin (O.) et Doisy (E.-A.).* — Journ. of Biol. Chem., 1917, XXVIII, p. 348.
- Forshbach.* — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, vol. LVIII, p. 113.
- Foster et Fisher.* — Journ. of Biol. Chem., 1911, vol. IX, p. 359.
- Frank et Isaac.* — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, vol. LXIV, p. 279.
- Funaro.* — Biochem. Zeitschrift, 1908, vol. X, p. 467.
- Gano-Benedict (Francis).* — Publication n° 77 de Carnegie Institution of Washington, 1907.
- Gottlieb.* — Zeitschrift f. Phys. Chem., 1908, vol. LV, p. 322.
- Gottlieb et Stangassinger.* — Zeitsch. f. Phys. Chem., 1907, vol. LII, p. 1.
- Grafe et Wolf.* — Arch. f. Klin. médec., 1912.
- Graham, Brown et Cathcart.* — Am. Journ. of. Physiol., 1908.
- Graham et Poulton.* — Proc. Roy. Soc. séries B, 1914, vol. LXXXVII, p. 205 ; Vol. XXVII. p. 14.
- Greenwald.* — Journ. of Biol. Chem., 1913, vol. XIV, p. 87.
- Hawel et Dukes.* — Am. Journ. of Physiol., 1908, vol. XXIII, p. 174.
- Howe et Hawke.* — Journ. Amer. Chim. Society, 1911, vol. XXXIII, p. 215.
- Howlands et Richards.* — Journ. of exp. med. 1909, vol. II, p. 344.
- Hunter (A.) et Campbell (W.-R.).* — Journ. of Biol. Chem., janv. 1917, p. 340.
- Jaffe.* — Zeitschr. f. Phys. Chem., 1907, vol. XVIII, p. 403.

- Janney, Goodhart and Isaacson.* — The archiv. of. int. med., 1918, vol. XXI, p. 188.
- Klercker* — Biochem. Zeitschrift, 1907, vol. III, p. 45.
- Koch.* — Am. Journ. of Physiol., 1903-1906, vol. XV.
- Krause.* — Quart. Journ. of exp. Physiol., 1910, vol. III, p. 389.
- Krause et Cramer.* — Journ. of Physiol., 1910, vol. XL, p. 61.
- Kwanji-Tsuji.* — Biochem. Journ., 1913, p. 449.
- Leathes.* — Am. Journ. of Physiol., 1906-1907, vol. XXXV, p. 205.
- Legmann.* — Zeitschr. fur Phys. Chem., 1908, vol. LVII, p. 476.
- Lesné (Edmond).* — Thèse Paris, 1899, n° 467, p. 75-78.
- Levene et Kristeller.* — Am. Journ. of Physiol., 1909, vol. XXIV, p. 45.
- Liebig.* — Annales de chimie et de pharmacie, 1847, vol. LII, p. 287.
- Lindsay.* — Biochem Journ., 1911, vol. V, p. 407.
- London et Boljarsky.* — Zeitsch. f. Phys. Chem., 1909, vol. LXII, p. 463.
- Clure (C. W. Mc.).* — The archiv. of intern. med., 15 déc. 1918, t. XXII, p. 719.
- Mac Collum et Steenlock.* — J. of Biol. Chem., 1912-1913, vol. XIII, p. 209.
- Crudden (M. C.) et Sargent.* — J. of Biol. Chem., 1916, vol. XXVI, p. 527.
- Crudden (M. C.). and Sargent* — The archives of int. med., 1916, vol. XVII, p. 463.
- The archives of int. med., 1918, vol. XXI, p. 252.
- Maillard et Claussmann.* — Journ. de Physiologie, 1910, p. 183.
- Max Burger et Machwitz.* — Arch. f. exp. Path. Pharm., 1913.
- Mellanby.* — Journ. of Physiol., 1908, vol. XXXVI, p. 447.
- Mendel et Rose.* — Journ. of Biol. Chem., 1911-1912, vol. X, p. 253.

- Myers.* — Am. Journ. of. Med. Science, 1910.
- Myers et Fine.* — J. of Biol. Chem., 1915, vol. XXI, p. 583.
- Myers et Longh (W.-G.).* — The arch. of internat. medicine,
15 oct. 1915, p. 536.
- Palladin et Wallenburger.* — Société de Biologie, 1915,
vol. LXVIII, p. 111.
- Paton.* — Journ. of Physiol., 1909-1910.
- Pekelharing et van Hoogenhuyze.* — Zeitsch. f. Phys. Chem.,
1910, vol. LXIV, p. 262.
- Zeitsch. f. Phys. Chem., 1910, vol. LXIX, p. 395.
- Rathery (F.), Binet (Léon) et Deffins (M.).* — Soc. Méd. des
Hôp., 3 avril 1914.
- Paris Médical. 3 mai 1919, p. 354.
- Richards et Wallace.* — Journ. of Biol. Chem., 1908, vol. IV,
p. 179.
- Rose (W.-C.).* — Journ. of Biol. Chem., 1911.
- Rose.* — Journ. of Biol. Chem., 1916, p. 331-338.
- Rose et Dimmit.* — Journ. of Biol. Chem., 1916, vol. XXVI,
p. 353.
- Journ. of Biol. Chem., 1911-1912, vol. X, p. 265.
- Rothmann.* — Zeitsch., f. Phys. Chem., 1908, vol. LVIII, p. 131.
- Roux (J.-Ch.) et Taillandier.* — Arch. des Mal. de l'app.
digest., 1911, p. 649.
- Soc. de Biologie, 1913.
- Salaskin et Zaleski.* — Zeitsch. f. Phys. Chem., 1900,
vol. XXIX, p. 545.
- Scaffidi.* — Archiv. di fisiologia, t. XIII, p. 163, janv. 1915.
- Arch. ital. biol., 1913, vol. LIX, p. 161.
- Arch. ital. biol., 1914, vol. LXI, p. 153.
- Sears (H.-J.).* — Journ. bactériol., 1917, p. 187.
- Sedgwick.* — Journ. Am. Med. Assoc., 1910, vol. LV, p. 1178.
- Shaffer.* — Am. Journ. of. Physiol., 1908, vol. XXIII, p. 1.
- Proc. of the Am. Soc. of Biol. Chem., 1907, vol. I, p. 22.
- Skutetzski.* — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1911, vol. CIII,
p. 423.
- Spriggs.* — Biol. Chem. Journ., 1907, vol. XI, p. 206.
- Quart. Journ. Med., 1907, vol. I, p. 63.

- Stangassinger*. — Zeitsch. f. Phys. Chem., 1908, vol. LV, p. 295.
- Taylor*. — Biol. Chem. Journ. Liverpool, 1911.
- British. med. Journ., 1910, p. 290 et 1343.
- British. med. Journ., 1911, p. 362.
- Towles et Voetglin*. — J. of Biol. Chem., 1912, vol. X.
- Underhill (F.-P.)*. — Proceed. Soc. exp. biol. med., New-York, 1916, t. XIII, p. 113-114.
- Underhill*. — Journ. of Biol. Chem., 1916, vol. XXVII, p. 127-160.
- Underhill et Baumann*. — Journ. of Biol. Chem., 1916, vol. XXVII, p. 147-151.
- Underhill et Kleiner*. — Journ. of Biol. Chem., 1908, vol. IV, p. 165.
- Underhill et Rand*. — Arch. of intern. medec., 1910, vol. V, p. 161.
- Van Hoogenhuyze et Ten Dæschte*. — Ann. Gyn. et Obstétr., janv.-fév. 1911.
- Van Hoogenhuyze et Verploegh*. — Zeitsch. f. Phys. Chem., 1905, vol. XLVI, p. 415.
- Zeitsch. f. Phys. Chem., 1908, vol. LVII, p. 161.
- Vitry*. — Assoc. franç. pour av. des sciences. Congrès Havre, 1914, p. 176.
- Wahl (Marcelle)*. — Thèse doctorat. Paris, 1917-1918, n° 127.
- Arch. méd. exper. et d'anat. path., 1918, t. XXVIII, n° 2, p. 105.
- Walter Timme*. — The archiv. of int. med., 1918, vol. XIX, p. 79.
- Weber*. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, vol. XLVIII, p. 93.
- Wolf*. — Journ. of Biol. Chem., 1912, vol. X, p. 473.
- Wolf et Lambert*. — Arch. of Intern. medic., 1910, vol. V, p. 406.
- Wolf et Osterberg*. — Bioc. Zeitsch, 1911, vol. XXXV, p. 329.
- Wolf et Shaffer*. — Journ. of Biol. Chem., 1908, vol. IV, p. 439.

Imp. de la Librairie A. Maloine, 27, r. de l'École-de-Médec., Paris — 5077-16
